UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 118

ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS AU COURS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU CHEZ L'ENFANT

(Travail du Service de Clinique Médicale Infantile
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur : A. FONTAN
et du Laboratoire du Centre de Transfusion sanguine
et de dessiccation de plasma de Bordeaux,
Professeur : L. MASSÉ.)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juillet 1955

PAR

Gabriel-Marie-Roland-Charles SZERSNOVICZ

PHARMACIEN
EX-INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE

Né à Cognac (Charente), le 9 Décembre 1912.

Examinateurs de la Thèse :

- MM. FONTAN, professeur..... *Président*
- SARIC, professeur..... *Juges*
- PAUTRIZEL, professeur..... *Juges*
- VERGER, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3
—
1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0038

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 - N° 118

ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS AU COURS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU CHEZ L'ENFANT

(Travail du Service de Clinique Médicale Infantile
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur : A. FONTAN
et du Laboratoire du Centre de Transfusion sanguine
et de dessiccation de plasma de Bordeaux,
Professeur : L. MASSÉ.)

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juillet 1955

PAR

Gabriel-Marie-Roland-Charles SZERSNOVICZ

PHARMACIEN
EX-INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE

Né à Cognac (Charente), le 9 Décembre 1912.

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur..... *Président*
SARIC, professeur.....
PAUTRIZEL, professeur..... *Juges*
VERGER, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthop die.	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, MORETTI, LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

GAUDIIS LACRIMISQUE
TEMPORIS ACTI
PROMISSIS PRAESENTIS
AC FAUSTIS FUTURI

MEIS ET AMICIS

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERGER

AGRÉGÉ DE PUÉRICULTURE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PAUTRIZEL

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DÉPARTEMENTAL DE SÉROLOGIE

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARIC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

COMMANDEUR DU NICHAN EL IFTIKHAR

AVANT-PROPOS

En terminant ce deuxième cycle d'études, nous rendrons tout d'abord hommage à ceux qui nous enseignèrent autrefois; nous évoquerons la mémoire du Pharmacien en Chef des Hôpitaux, le Professeur A. Labat, avec le plus respectueux souvenir; puis celle du Professeur R. Dupouy dont nous reçûmes le paternel accueil dans son Laboratoire pendant plus de trois années; nous lui conservons une très profonde gratitude.

Admis fraternellement à la vie quotidienne de l'Internat en Médecine durant près de cinq années, nous pensons avec reconnaissance aux amitiés fidèles que nous y avons rencontrées, et nous gardons le souvenir des moments de détente que l'ambiance de l'ancien mess, dans son originalité rabelaisienne, savait nous dispenser.

Des années passèrent, puis nous eûmes la joie de débuter dans les études médicales aux vastes horizons !

A la fin de ce travail qui leur apporte sa modeste conclusion, nous exprimons notre grande reconnaissance à notre ancien Patron du Sanatorium Xavier-Arnozan, de la Fondation Bergonié, du Cours de Pharmacie Chimique, le Professeur G. Vitte. Il voulut bien mettre à notre disposition son Laboratoire de l'Hôpital des Enfants, et nous avons trop souvent abusé de la complaisance incessante de ses Internes en Pharmacie; qu'ils soient tous cordialement remerciés.

Nous présentons notre vive gratitude à Monsieur le Professeur L. Massé qui voulut bien nous permettre de bénéficier pour notre travail de la parfaite organisation du

Centre de Transfusion et de toutes les connaissances techniques de son Interne en Pharmacie, F. Mesnier, que nous remercions très profondément.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à Monsieur le Docteur J. Bentégeat, dont la fidèle amitié nous permit d'apprécier sans cesse l'étendue des connaisssances biologiques; ainsi qu'à Mademoiselle le Docteur J. Lodéon qui nous apporta, dans le plus réconfortant esprit d'excellente camaraderie, le fruit de sa parfaite connaissance clinique de l'évolutivité de la maladie de Bouillaud, dont elle s'apprêtera bientôt à combattre si spécialement les redoutables conséquences sociales.

Monsieur le Professeur P. Verger nous a permis, après avoir apprécié son enseignement clinique aux si profondes ressources, de profiter de son affectueuse direction au Laboratoire de Clinique Médicale Infantile, où il nous accueillit cordialement avec la franche amitié qu'invariablement il voulut bien nous accorder; nous lui adressons le profond regret de ne pas lui apporter un travail assez digne de lui et de ses multiples connaissances; que ce soit une modeste expression de notre très cordiale affection.

Monsieur le Professeur R. Pautrizel, après nous avoir enseigné la sérologie, voulut bien s'intéresser à notre travail; nous regrettons de n'avoir pu développer le chapitre où sa compétente direction se serait certainement révélée très fructueuse. Nous lui adressons l'expression de notre plus reconnaissante amitié.

Monsieur le Professeur R. Saric voulut bien nous faire l'honneur de juger cette thèse. Nous avons pu, autrefois, au Laboratoire du Service du Professeur P. Mauriac, apprécier sa méthode, sa prudence dans l'interprétation des résultats biologiques, l'étendue de ses connaissances; son enseignement de Pathologie Générale nous fit aussi mieux comprendre la complexité de la médecine. Après les si grandes preuves d'amitié qu'il nous accorda, nous lui présentons notre plus profonde gratitude.

Monsieur le Professeur A. Fontan, en nous faisant le grand honneur de présider cette thèse, augmente aussi notre confusion de ne pas lui présenter un travail d'une importance proportionnelle à la longueur de nos études. La clarté de son enseignement au chevet des tout petits nous fit aimer la médecine infantile ; sans pouvoir espérer la pratiquer un jour, nous présentons au Maître qui nous permit d'en étudier un des problèmes, l'hommage de notre respectueuse admiration.

ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS AU COURS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU CHEZ L'ENFANT

INTRODUCTION

Le rhumatisme articulaire aigu (R. A. A.), dont l'entité a été nosologiquement définie pour la première fois par Bouillaud, dans la première moitié du XIX[e] siècle, garde, malgré les multiples travaux qu'il a suscités, une étiopathogénie imprécise. Après les nombreuses recherches entreprises pour l'amélioration de son traitement, cette redoutable maladie réalise un philosophique trait d'union entre l'emploi d'un des tout premiers médicaments chimiques de la Pharmacopée : le salicylate de soude de Germain See, et l'utilisation des plus récentes préparations, naturelles ou synthétiques, d'hormone hypophysaire, comme l'adrénocorticotrophique hormone, ou ACTH, et d'hormone cortico-surrénalienne, comme la cortisone, véritables chefs-d'œuvre des laboratoires industriels, en passant par la si banale et si courante aspirine.

La biologie, au cours de la maladie de Bouillaud, peut contribuer à poser le diagnostic ou suivre l'évolutivité.

Parmi les investigations proposées, certaines sont dites « spécifiques », d'autres sont des examens de routine qui, au cours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, revêtent un profil évolutif particulier.

Les tests dits spécifiques tendent à mettre en évidence le facteur étiologique de la maladie : les théories virales

et bacillaires, actuellement abandonnées, ont laissé place à la théorie allergo-streptococcique.

Parmi les recherches destinées à déceler la présence du streptocoque hémolytique dans l'organisme :

1° La culture de l'exsudat pharyngé donne des résultats **non spécifiques** car ce germe est très répandu chez les porteurs sains et **inconstants,** l'angine précédant de plusieurs jours le déclenchement de la crise.

2° La recherche des anticorps antistreptococciques dans le sérum des rhumatisants est plus fructueuse.

Le streptocoque hémolytique est une mosaïque d'antigènes dont chacun suscite un anticorps particulier. C'est pourquoi on a proposé de rechercher tour à tour :

— Les agglutinines;
— Les précipitines;
— L'antistreptokinase;
— L'antistreptodornase;
— L'antihyaluronidase;
— Enfin les antistreptolysines : c'est actuellement le seul moyen d'investigation à tendance spécifique qui mérite d'être retenu. Nous lui consacrerons un chapitre particulier.

Parmi les *tests non spécifiques*, ont été proposés :

— La numération globulaire et la formule hémoleucocytaire, qui montrent dans 80 % des cas une hyperleucocytose avec polynucléose et une anémie proportionnelle à la gravité;

La vitesse de sédimentation globulaire, dont l'accélération suit avec constance et sensibilité les différentes phases de l'évolution;

La fibrinémie, dont la courbe suit approximativement les fluctuations de la vitesse de sédimentation globulaire;

L'électrophorégramme, enfin, dont la douceur analytique détrôna nombre de réactions empiriques, où la positivité correspondait à l'augmentation d'une fraction globulinique particulière et à la modification résultante du

rapport albumines/globulines : réactions au collargol, de Lange (1912), à l'or colloïdal, de Takata-Ara (1925), supplantée par celle de Gros, de Weltmann (1930) et de Wunderly - Wuhrmann (1947) ; la formol-gélification de Gate et Papacostas (1920), sensibilisée par Milhaud (1949) ; les tests de Kunkel, de Hanger (1938) et de Mac Lagan (1944) ; la réaction de Vernes à la résorcine; l'indice d'haptoglobine de Jayle (1937-1949).

Dans ce travail, nous nous sommes donné pour but de comparer, avec les deux recherches de pratique courante : la vitesse de sédimentation globulaire (V. S. G.) et la fibrinémie, la possibilité de réalisation pratique et les résultats de deux types nouveaux d'investigation : le taux d'antistreptolysines et l'électrophorèse.

CHAPITRE PREMIER

LA VITESSE DE SÉDIMENTATION GLOBULAIRE

I. — MESURE DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION GLOBULAIRE

A. — Historique

Le sang, rendu préalablement incoagulable, se divise, après un certain temps, en trois couches : l'inférieure, constituée par les hématies, que surnage une mince couche de globules blancs, puis au-dessus un liquide plus ou moins limpide, le plasma.

Cette chute, ou sédimentation des globules rouges, a été observée depuis l'antiquité. Galien, dans le *De elementis ex Hippocrate,* mentionne ce phénomène. Au XVIII[e] siècle, lors de la saignée si répandue à cette époque, on désignait la couche claire surnageant le sang extravasé par l'expression : « crusta sanguinis » ou « crusta phlogistica ». Vers la fin de cette période, Hunter faisait ses premières recherches expérimentales en signalant l'influence du milieu en suspension, et surtout du fibrinogène sur l'apparition de la sédimentation. Müller, Davy, Nasse, au début du XIX[e], en poursuivent l'étude. Mossler et Welker l'utilisent pour apprécier la proportion relative du plasma et des éléments figurés.

Biernacki, en 1897, essaie, en se servant du sang oxalaté, d'appliquer le phénomène à la clinique, et signale encore le rôle du fibrinogène dans sa production. Ses résultats sont confirmés par Marcano, en 1901. Höber, en 1904, fait intervenir la charge électrique dans le phénomène. Cesari applique ce procédé d'hématologie chez le Cheval. Mais c'est au médecin suédois Fahraeus, en 1908 puis en 1917, que revient l'honneur d'avoir montré les variations de la vitesse de la sédimentation globulaire dans les divers états physiologiques et pathologiques humains.

B. — Mécanisme de la sédimentation

C'est un phénomène complexe dans la production duquel de nombreux facteurs interfèrent; nous les passerons très rapidement en revue. Ils débordent, tout d'abord, la simple application de la formule de Stockes réglementant la vitesse de chute de corps sphériques de rayon r, de densité D, dans un milieu de densité d, selon un coefficient de frottement intérieur n, en fonction de l'accélération de la pesanteur g, selon l'égalité :

$$v = \frac{2}{9} \times g \times \frac{D - d}{n} \times r^2.$$

Le sang étant une solution colloïdale, il apparaît que doivent intervenir les mêmes facteurs de stabilité, dont les principaux sont :

La dispersivité de la suspension; la charge électrique; la viscosité; la tension superficielle.

Le *degré de dispersion* des éléments dépend en particulier de la grosseur des molécules plasmatiques et de leurs modes de liaison. Nous observons, en effet, que l'enrichissement du sang en grosses molécules globuliniques, telle que celle du fibrinogène qui est la plus importante, son poids moléculaire étant de l'ordre de 500.000, entraîne

une augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges.

L'addition à un sang normal d'un corps à grosses molécules, tel que le P. V. P. (polyvinylpyrrolidone), accélère cette V. S. G. expérimentalement, mais cette accélération atteint un maximum pour décroître en retrouvant des valeurs très basses; ce « phénomène de zone » est d'autant plus net que la concentration en érythrocytes est plus grande.

Les modes de liaison moléculaires, ou « cénapses », doivent subir également quelques modifications dans le passage du sang *in vitro,* et nous verrons dans les résultats de notre expérimentation personnelle que le temps d'attente de la mesure de la V. S. G. intervient pour l'accélérer.

Charge électrique. — Dès 1904, Höber a montré que les globules rouges sont pourvus d'une charge électro-négative, et avec Mond il a observé que l'adsorption à leur surface de fibrinogène et de molécules globuliniques, diminuant la force de répulsion qui les maintient en suspension, accentue leur sédimentation.

Viscosité. — Elle est en rapport direct avec les albumines plasmatiques. Plus la valeur du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ dépassera la valeur moyenne de 1,56, plus la vitesse de sédimentation globulaire sera faible.

La tension superficielle intervient également, puisque l'emploi de tubes à sédimentation trop fins, de diamètre intérieur inférieur à 1 mm, ou bien des tubes capillaires, apporte des modifications particulières.

D'autres facteurs auxiliaires interviennent : la *densité* des globules rouges, elle-même sous la dépendance de leur teneur en hémoglobine; la dimension des hématies, supérieures chez la femme, d'où leur V. S. G. plus rapide que

celle de l'homme; le *nombre* des globules rouges est un facteur inhibiteur, et c'est pourquoi les anémiés sédimentent plus vite. Le simple transvasement du sang rendu incoagulable d'un tube à l'autre et la température interviennent encore pour ajouter des modifications supplémentaires à l'empirisme de ce phénomène échappant jusqu'à ce jour, malgré les multiples recherches expérimentales sur sa nature, à une loi physico-chimique.

C. — Techniques

Si le mécanisme de la vitesse de sédimentation globulaire conserve un très grand nombre de variables, la simplicité de son exécution est restée très grande, sans avoir pour cela laissé indifférents beaucoup de chercheurs. Dès 1933, alors que les applications cliniques mises en évidence par Fahraeus ne remontaient qu'à dix ou quinze années auparavant, Sabrazès signalait déjà la nécessité d'uniformiser les différentes techniques qu'il passait en revue. On peut les ramener à trois types principaux :

1° *La technique de Fahraeus :* 8 cm^3 de sang prélevés par ponction sont ajoutés directement dans un tube de 1 cm de diamètre, à 2 cm^3 de solution de citrate de soude à 2 p. 100. Gilbert, Tzanck, Cabanis remplacent le citrate par un rinçage préalable du tube et de la seringue au sulfarsénol. Sabrazès en déconseille l'emploi comme étant trop éloigné des conditions physiologiques.

2° Linzenmeier (1923) aspire successivement, à l'aide d'une seringue de 1 cm^3, 0,2 cm^3 de solution de citrate de soude à 4 p. 100 et 0,8 cm^3 de sang, puis verse dans un tube de 4 mm de diamètre intérieur et de 6,5 cm de hauteur; au niveau atteint par le sang citraté, on trace le repère 0, puis trois traits à 6, 12 et 18 mm. Le temps nécessaire aux globules rouges pour atteindre successivement ces trois niveaux est noté. Il est normalement de 250 à 300 minutes pour atteindre le niveau inférieur.

3° Westergren (1920) recueille le sang par ponction veineuse, à l'aide d'une seringue de 2 cm³, préalablement remplie de 0,4 cm³ de solution de citrate de soude à 3,80 p. 100, et prélève ainsi 1,6 cm³ de sang. Le contenu de la seringue est immédiatement versé dans un tube à essai que l'on agite ensuite doucement. On aspire ensuite le sang citraté dans un long tube de 300 mm et de 2,5 mm de diamètre intérieur, jusqu'au trait d'origine des 200 mm. Ce tube est placé verticalement sur un support spécial pouvant recevoir plusieurs tubes et, après une heure, deux heures, vingt-quatre heures, on mesure en millimètres la hauteur de la couche du plasma.

Nergraad opère avec une seringue de 10 cm³ pour diminuer les causes d'erreur dues à la rapidité du remplissage de la seringue.

Popper et Kreindler utilisent des tubes de 5 mm de diamètre intérieur et une solution de citrate de soude à 5 p. 100.

Wintrobe et Landsberg (1935) assurent l'incoagulabilité du sang par la poudre d'oxalate de K et d'ammonium.

Bolachowsky utilise un tube capillaire de 1 mm surmonté d'un caoutchouc lui permettant, après rinçage avec une solution d'oxalate à 5 p. 100, d'aspirer directement le sang après piqûre au doigt ou à l'oreille.

Dès 1911, Sabrazès avait fait établir un tube à sédimentation d'un diamètre intérieur de 2,5 mm, gradué en millimètres sur une hauteur de 10 cm, ayant une contenance de 0,5 cm³, que l'on remplissait d'un mélange de 0,8 cm³ de sang et de 0,1 cm³ de solution de citrate de soude à 5 p. 100 jusqu'au trait supérieur de la graduation, correspondant à 0,5 cm³. Dubarry employa cette technique dans son étude de la vitesse de sédimentation globulaire au cours du rhumatisme articulaire aigu.

D. — Etude expérimentale de la vitesse de sédimentation globulaire

Choix du tube. — Des différents diamètres utilisés par les auteurs, celui de 2,5 mm (Westergren, Sabrazès) a été le plus employé dans les travaux de la littérature. Citons ceux de Hugonot et Ablard, de Routier et Thiroloix, de Béthoux, d'Edhem.

Choix de l'anticoagulant. — La solution de citrate de soude à 3,80 p. 100 a été généralement employée, mais nous citerons les récentes recherches de Lewi (1953) sur la comparaison de l'action anticoagulante du citrate en poudre, en solution, de l'oxalate, de l'héparine. L'action de l'héparine est la plus puissante : un milligramme suffisant à maintenir indéfiniment fluide 20 cm^3 de plasma à la température ordinaire.

D'après Howel, ce polysaccharide présent dans les granulations basophiles des polynucléaires accumulés le long des capillaires sanguins et libéré dans l'organisme au cours d'agressions diverses, serait responsable de l'incoagulabilité du sang circulant. L'étude de la vitesse de sédimentation globulaire pourrait être ainsi rendue plus physiologique, mais la comparaison des résultats obtenus avec ceux qui sont donnés dans les mêmes conditions par un sang oxalaté ou citraté est très difficile. Ainsi Lewi a observé que la *sédimentation du sang citraté était plus basse que celle du sang hépariné* ou oxalaté lorsque la *sédimentation était lente* ou peu accélérée; elle était *par contre plus rapide* lorsque la sédimentation était très élevée. Pour une vitesse de sédimentation globulaire accélérée et à volume globulaire normal supérieur à 40 p. 100, la discordance devenait encore plus marquée. Il conclut : « La sédimentation du sang dilué par la solution citratée (Westergren) renseigne d'une façon plus juste et plus précise sur les altérations plasmatiques que ne le fait la

sédimentation du sang prélevé sur poudre d'oxalate (Wintrobe). »

Ce même auteur a observé aussi que pour un sang hépariné ou oxalaté à volume globulaire supérieur à 40 p. 100, il y avait une vitesse de sédimentation globulaire *d'autant plus lente que la quantité de fibrinogène était forte, son accélération augmentant paradoxalement* si l'on réduisait le taux de fibrinogène pour redevenir très lente quand le fibrinogène ne sera plus qu'en faible quantité. Ce *phénomène de zone* ne s'observe pas dans le sang prélevé sur solution citratée.

En conclusion, le citrate de soude sera l'anticoagulant de choix, car en retardant la sédimentation d'un sang peu altéré et en accélérant la sédimentation d'un sang fortement perturbé, il accentuera avantageusement la différence entre le normal et le physiologique.

E. — Résultats personnels

Dans l'examen comparatif systématique que nous avons pu réaliser, nous avons pu observer, sur 80 prélèvements, que le sang recueilli sur héparine présentait 68 fois une vitesse de sédimentation globulaire supérieure à la vitesse de sédimentation globulaire du sang citraté, 9 fois une vitesse de sédimentation globulaire inférieure, 3 fois une vitesse de sédimentation globulaire égale.

Nous avons représenté sur le graphique de la figure 1 les vitesses de sédimentation globulaire d'un sang normal recueilli sur solution de citrate de soude à 3,80 p. 100, au cours des vingt-quatre heures.

En abscisses nous avons porté les heures, en ordonnées les hauteurs de la colonne plasmatique située au-dessus de la couche globulaire. Afin de symboliser davantage l'image de la sédimentation, nous avons pris l'origine de notre graphique en haut et à gauche. Plus notre courbe descendante aura une accentuation de sa pente vers la

verticalité, plus la vitesse de chute des hématies sera grande.

La deuxième courbe représente les vitesses de sédimentation globulaires observées sur le même sang, hépariné,

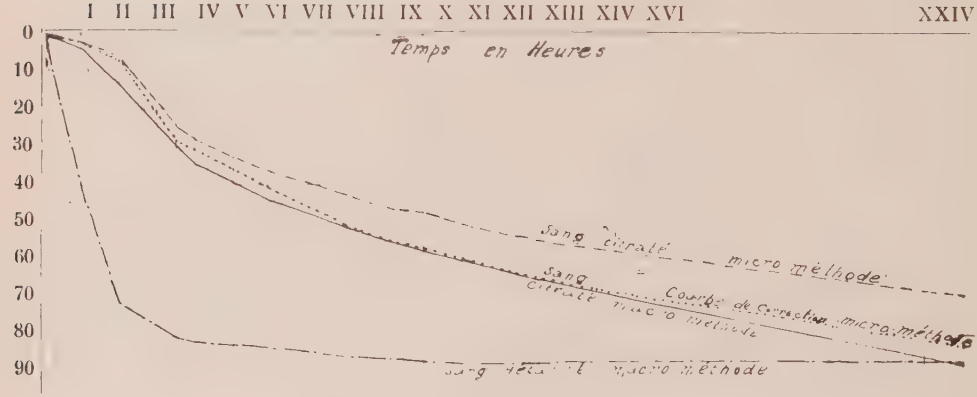


Fig. 1.

Comparaison de la vitesse de sédimentation au cours de vingt-quatre heures, entre un sang prélevé sur héparine, un sang prélevé sur citrate (macro-méthode de Westergren, micro-méthode de Kowarski et micro-méthode après correction).

par la même macro-méthode de Westergren; nous observons pour ce sang normal à faible sédimentation la très grande accentuation de la chute globulaire qu'a provoquée le prélèvement sur héparine. Ceci est conforme à l'étude expérimentale de Lewi.

F. — Micro-méthode de Kowarski

Certains petits malades ayant présenté de réelles difficultés pour la ponction veineuse et afin de ne pas avoir recours à la ponction jugulaire qui nécessite pour le moins une mise en scène plus redoutable, nous avons utilisé la micro-méthode de Kowarski. L'appareil est constitué par un tube de 1 mm de diamètre intérieur ayant 150 mm de colonne graduée au lieu de 200 mm pour le

tube de Westergren. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une micro-pipette graduée de deux traits; on aspire jusqu'au trait inférieur la solution de citrate de soude, puis on aspire, après piqûre de l'oreille ou du talon, la valeur de deux à trois gouttes de sang jusqu'au niveau du trait supérieur. Cette technique représente en quelque sorte un micro-Westergren.

Sur notre graphique, nous avons porté les vitesses de sédimentation globulaire observées à l'aide de cette technique sur le sang normal déjà étudié. Nous avons obtenu des chiffres un peu plus faibles que ceux du sang citraté étudié par la macro-méthode. Ceci est prévu par le constructeur et, grâce à la table de correction qu'il joint à son appareil, nous avons construit artificiellement une courbe. Elle devrait coïncider exactement avec la première. Le peu d'écart enregistré ne nous fait pas cependant rejeter absolument cette micro-méthode; car nous pensons qu'elle permettrait de suivre une évolution de la vitesse de sédimentation globulaire dans le cas où de trop grandes difficultés seraient rencontrées pour la réalisation de la ponction veineuse, qui reste cependant la méthode de choix.

G. — Cause d'erreur

Nous signalerons enfin, pour conclure, la remarque personnelle que nous avons pu faire sur la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire : la mise en attente du mélange (sang plus solution de citrate) peut accentuer la vitesse de chute des hématies. Soit un sang dont la micro-méthode nous a donné une chute :

Pour la première heure, de ..... 6,5 mm,
Pour la deuxième heure, de ..... 19 mm.

Après deux heures d'attente, nous avons observé :

Pour la première heure ..... 10 mm.
Pour la deuxième heure ..... 27 mm.

Et, après quatre heures :

Pour la première heure ..... 15 mm.
Pour la deuxième heure ..... 37 mm.

Le même sang recueilli sur héparine nous a donné, par le macro-Westergren :

Pour la première heure ..... 40 mm.
Pour la deuxième heure ..... 88,5 mm.

Après six heures d'attente :

Pour la première heure ..... 45 mm.
Pour la deuxième heure ..... 97 mm.

C'est donc mettre en évidence la nécessité absolue d'effectuer les mesures de vitesse de sédimentation globulaire le plus rapidement possible au laboratoire après la ponction veineuse.

H. — Courbes de sédimentation utilisées pour nos observations

Afin de suivre l'évolution de nos malades en fonction du temps, nous avons symbolisé la vitesse de leur sédimentation globulaire par un seul chiffre, celui de l'indice de sédimentation horaire de G. Katz et Lefkowitz :

$$\text{Ind. séd.} = \frac{\frac{S_1 + S_2}{2}}{2}$$

S_1 = hauteur de chute des globules rouges après une heure.

S_2 = hauteur de chute des globules rouges après deux heures.

Cet indice n'a pas une valeur rigoureusement exacte, ne pouvant symboliser les nuances de vitesse de chute des globules rouges au cours des deux premières heures. Ces nuances ont été récemment soulignées à Lyon par Josse-

RAND et GERMAIN sur 10 observations de rhumatisme articulaire aigu, puis par CAMELIN sur 150 cas de rhumatisme articulaire aigu. Ces auteurs ayant observé que le chiffre de la vitesse de sédimentation globulaire lu au bout d'un quart d'heure serait plus sensible que le chiffre horaire et renseignerait plus exactement sur l'importance du processus inflammatoire, le chiffre horaire « mesurant l'atteinte de l'état général ».

Pour nous, cet indice de KATZ a gardé une très grande valeur de comparaison au point de vue évolutivité.

II. — LA VITESSE DE SÉDIMENTATION GLOBULAIRE DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

L'utilité de la vitesse de sédimentation globulaire dans le rhumatisme articulaire aigu n'est plus à démontrer.

Sont unanimement reconnus :

— La constance et l'importance de son accélération à la phase aiguë, dont la persistance après la chute de la température est d'une grande utilité diagnostique;

— La lenteur de sa décroissance au fur et à mesure de la stabilisation et sa sensibilité aux changements de thérapeutique, en particulier passage des hormones aux salicylés, aux tentatives prématurées de lever, aux infections streptococciques.

La vitesse de sédimentation globulaire est un test assez ancien pour que l'on puisse lui reconnaître une grande fidélité : au cours d'une crise rhumatismale non compliquée, alors que les signes cliniques, température, douleurs articulaires, malaise général cessent très vite de marquer l'évolutivité, la vitesse de sédimentation globulaire, pendant de longues semaines, indique que la maladie n'est pas encore éteinte et dirige le traitement.

Que l'on passe outre, que l'on considère comme guéri un enfant non fébrile, aux articulations froides et à la

lésion valvulaire stable, mais dont la vitesse de sédimentation globulaire est encore accélérée, que l'on suspende tout traitement et qu'on lui permette de mener une vie normale : c'est la rechute, cette fois clinique et biologique.

Peu de cliniciens dénient cette fidélité à la vitesse de sédimentation globulaire.

A. — Erreur par défaut

Sterne, de Casablanca, a observé quelques cas de rhumatisme cardiaque évolutif au cours desquels la vitesse de sédimentation globulaire n'était que modérément accélérée; il s'agissait chaque fois de formes très évolutives, salicylo-résistantes, avec érythème de Besnier et cardite grave, qui souvent se terminèrent par la mort.

Ces observations semblent correspondre au rhumatisme malin de Grenet, et plus particulièrement à la forme que May Wilson qualifie de « fulminante mortelle en un mois » : caractérisée par la survenue, chez un enfant de moins de sept ans, de signes généraux graves, plus toxiques qu'infectieux, sans forte température; forme faite de pâleur, d'une anxiété particulière et d'une dyspnée intense, souvent sans substratum cardiaque, elle peut se compliquer de foyers pulmonaires, de signes abdominaux pseudo-chirurgicaux, d'une efflorescence de signes cutanés, érythème, purpura, et aboutit toujours à la mort.

Or, il n'est qu'un signe paraclinique qui puisse laisser présager ce pronostic fatal : l'augmentation rapide, sur l'électrocardiogramme, de l'espace P. R., car de même que la fièvre peut n'être que discrète, la vitesse de sédimentation peut être basse (2 mm à la première heure).

Nous n'avons pas observé de telles formes cliniques : seul de notre statistique le cas du petit François R... (observation XVIII) pouvait faire redouter un évolution maligne, mais la stabilisation, bien que difficultueuse, finit par survenir. La vitesse de sédimentation globulaire était accélérée au départ et subit les fluctuations habituelles,

En dehors de ces formes malignes, il est reconnu que la stase veineuse ralentit la vitesse de sédimentation globulaire; il faudra donc se défier des vitesses de sédimentation globulaire peu accélérées chez les cardiaques décompensés. Nous n'avons pas rencontré de telles causes d'erreur.

B. — Erreur par excès

Chaptal oppose à la sensibilité de la vitesse de sédimentation globulaire une objection inverse : il a observé, au cours de crises cliniquement stabilisées, une élévation persistante de la fraction alpha$_2$ globulinique, qu'il considère comme une séquelle sans signification évolutive, coexistant avec une légère accélération de la vitesse de sédimentation globulaire et, selon lui, la provoquant.

S'il est scientifiquement prouvé que l'augmentation de la fraction alpha$_2$ participe à l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire, il est difficile d'affirmer qu'un processus rhumatismal soit éteint sur la seule symptomatologie clinique et malgré la persistance d'une vitesse de sédimentation accélérée.

C'est là une opinion tout à fait personnelle à cet auteur.

Sterne, dans d'autres circonstances, a également constaté que la vitesse de sédimentation globulaire pouvait pécher par excès dans les formes stabilisées.

Après avoir mis en garde contre les fautes d'interprétation (vitesse de sédimentation globulaire pratiquée chez un enfant porteur d'une infection bénigne), il cite trois cas, traités par les hormones, caractérisés par une persistante élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, contrastant avec une stabilisation clinique, et qui céda seulement à la suspension du traitement.

Detri a observé le même phénomène inexpliqué.

Nous n'avons pas retrouvé d'observations comparables dans nos dossiers.

*
**

Ainsi, malgré quelques divergences isolées, l'ensemble des publications et la longue expérience du Service de Clinique Médicale Infantile en matière de rhumatisme articulaire aigu nous incitent à adopter, comme test comparatif d'évolutivité au cours des formes non malignes, la vitesse de sédimentation globulaire.

Nous l'avons dans tous les cas retrouvée élevée et vu décroître sous l'influence de la thérapeutique, soit en plateau, soit en lysis, parfois ondulante à l'occasion de petites reprises évolutives.

C'est donc par rapport à elle que nous mesurerons la sensibilité des autres moyens d'investigation biologique : la fibrinémie et l'électrophorèse du sérum.

CHAPITRE II

LE FIBRINOGÈNE

I. — HISTORIQUE DES MÉTHODES DE DOSAGE

Le fibrinogène est une substance sécrétée par le foie, normalement présente dans le plasma à la dose de 2 à 4 g par litre. Dans la coagulation du sang, il se transforme, sous l'action de la thrombine, en fibrine.

Depuis les travaux d'Andral et Gavarret (1842), de nombreuses méthodes de dosage de cette globuline, la plus volumineuse des protéines plasmatiques, ont été proposées. Citons, tout d'abord, celle de Prévost et Dumas : le sang recueilli dans une capsule était immédiatement battu jusqu'à obtention du caillot de fibrine qu'on lavait ensuite, séchait et pesait.

Certaines techniques précipitent le fibrinogène sous une forme différente de la fibrine en utilisant le relargage, soit par l'acide acétique (Doyon), soit par le chlorure de sodium à demi-saturation (Hammarsten), soit par le sulfate d'ammonium au quart de saturation (Reye), soit par le sulfite de sodium à diverses concentrations (Fletcher).

Mais les conditions définies par Florkin, qu'il faut alors respecter (température, *p*H, temps, répétition des opérations, volume du plasma à traiter), en interdisent pratiquement l'usage en laboratoire de biologie clinique. De plus,

la fraction plasmatique ainsi précipitée n'est pas pure; elle comprend la « fibrino-globuline » ou « fibrinogène non coagulable » qu'il est difficile de séparer du « fibrinogène vrai » autrement que par l'action spécifique de la thrombine.

D'autres méthodes, les plus utilisées en clinique, dosent le fibrinogène comme étant la fraction plasmatique qui se transforme en fibrine :

— Soit par recalcification du plasma préalablement décalcifié (Forster et Whipple, Sassier), utilisant l'activation de la prothrombine endogène;

— Soit par action spécifique d'un réactif thrombique exogène.

La fibrine obtenue peut être ensuite dosée :

- Soit par mesure électrophotométrique (Meunier) de l'opacification du plasma en voie de coagulation;

— Soit par pesée (Leroux, Brugnaud, Frigot);

— Soit en étudiant l'azote total du pâton de fibrine du plasma, le dosage après Kjeldahlisation étant effectué par acidimétrie (appareil de Parnas) ou bien par Nesslerisation et colorimétrie.

La colorimétrie permet aussi d'apprécier la fibrine :

— Par le réactif du biuret selon Gornall, après sa dissolution dans une solution alcaline (Leclerc);

— Ou bien par estimation des fonctions phénols (index de tyrosine), au moyen du réactif des phénols de Folin.

On peut encore utiliser la différence des chiffres d'azote total obtenu par Kjeldahlisation du plasma par rapport à celui du sérum correspondant. L'azote total du fibrinogène, multiplié par un coefficient de conversion, donne le taux pondéral du fibrinogène (Peters et Van Slyke); la valeur de ce coefficient, qui est en principe de 6,25, ne réalise pas l'accord complet des auteurs.

Enfin, la méthode électrophorétique a permis l'étude quantitative du fibrinogène, soit en milieu liquide (Ropes, Perlmann et Bauer), soit sur papier (Hunt et Trew,

(Groulade et Jacqueline). Son pic présente sensiblement la même vitesse que la première partie des gamma globulines. Il en résulte une superposition gênante pour l'analyse du cliché. Pour éviter cette difficulté, on peut surajouter l'étude électrophorétique du sérum; mais nous avons préféré un dosage chimique qui, seul, permettait la garantie nécessaire pour une interprétation correcte des résultats; c'est la méthode de Sassier que nous avons retenue. Nous la résumerons brièvement.

II. — MÉTHODE UTILISÉE

A. — Principe

Le fibrinogène du plasma décalcifié est transformé en fibrine par addition d'une solution coagulante à base de chlorure de calcium. Le précipité recueilli, lavé et séché, est pesé.

B. — Choix de l'anticoagulant

On peut employer l'oxalate, mais il est déconseillé, car il se trouve partiellement sous forme d'oxalate de calcium dans la fibrine et est donc pesé avec celle-ci. Il est alors nécessaire d'incinérer en capsule de platine la fibrine brute pour déterminer l'importance de la surcharge.

Cet inconvénient n'existe pas si on emploie le citrate, mais il faut l'utiliser sous forme de solution en tenant compte du volume introduit. C'est lui que nous emploierons.

Sassier a proposé également l'action anticoagulante du froid.

C. — Réactifs

1° Solution anticoagulante au citrate trisodique M/4 environ :

Citrate trisodique à 5,5 H_2O (P. M. = 357) .. 9 g.

Eau distillée ..... q. s. p 100 cm^3.

2° Solution coagulante :

ClNa		8 g
Cl_2Ca crist. 6 H_2O		0,55 g.
Eau distillée	q. s. p.	1.000 cm³.

D. — Technique

Quatre phases :

1° *Décalcification du plasma.* — Technique : dans un tube à centrifuger jaugé à 10 cm³ et contenant 1 cm³ de la solution anticoagulante trisodique, on recueille le sang jusqu'à 10 cm³. On agite, puis centrifuge. On décante le plasma après avoir noté par un trait fin la hauteur des globules.

2° *Coagulation de la fibrine.* — On fait tomber 5 cm³ de plasma dans un verre à précipiter contenant 100 cm³ de la solution coagulante. On agite, puis mélange, et on laisse coaguler trois heures environ à la température du laboratoire (18 à 20°), ou une heure et demie à deux heures à 37°. La coagulation se produit au bout d'un temps assez variable, et la masse se prend en une gelée qui se détache facilement des parois du vase.

3° *Récolte et pesée.* — La gelée est versée sur un carré de toile fine disposé au-dessus d'un entonnoir. Constituer une sorte de nouet et exprimer en tordant l'étoffe. Quand tout le liquide est expulsé, porter sous un courant d'eau en exprimant à plusieurs reprises pour assurer le lavage. Ouvrir ensuite le carré de toile, la fibrine se détache très bien sous forme d'un petit bâton élastique. Le laver sous un filet d'eau distillée et exprimer ensuite entre plusieurs épaisseurs de papier filtre.

Mettre dans une capsule de platine tarée et dessécher à l'étuve à 110° pendant au moins six heures. Soit P son poids.

4° *Correction due au volume de la solution citratée.* — Laver et sécher le tube dans lequel a été centrifugé le sang. Mesurer alors le volume des globules Vg en faisant tomber d'une burette graduée de l'eau distillée jusqu'au trait précédemment marqué sur le tube après la centrifugation. Le volume du plasma dilué par la solution de citrate est $10 - Vg = Vp$; le volume de plasma non dilué est $Vp - 1$.

Les 5 cm³ de plasma dilué de la prise d'essai représentent donc un volume de plasma non dilué $= \left(\frac{Vp - 1}{Vp}\right) 5$.

D'où la quantité de fibrine contenue dans 1.000 cm³ de plasma :

$$\frac{\frac{P\ 1.000}{(Vp - 1)\ 5}}{Vp} = \frac{1.000\ P\ Vp}{(Vp - 1)\ 5}$$

D'après la quantité de dosages cités, il semble logique de déduire que la perfection d'une méthode de dosage biologique n'existe pas, et notre méthode, très utilisable en laboratoire de biologie clinique, a elle aussi son point faible : quand le temps du dosage consacré à l'obtention de la fibrine est prolongé plusieurs heures (ce qui peut arriver, car il vaut parfois mieux risquer une erreur possible mais non certaine que de laisser attendre un échantillon de sang trop longtemps), une fibrinolyse plus ou moins accentuée peut intervenir et fausser le résultat par défaut.

Ceci expliquerait que certains dosages nous aient paru un peu bas, mais les conditions opératoires restant les mêmes, nous réservons toute leur valeur au point de vue des variations enregistrées.

III. — LE FIBRINOGÈNE DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. RÉSULTATS DE LA LITTÉRATURE.

Le fibrinogène, synthétisé en partie par la cellule hépatique, en partie par les cellules réticulaires, est mis en réserve dans le tissu conjonctif, et serait mobilisé, par un mécanisme encore inconnu, dans les « maladies du collagène ».

Tous les auteurs ne reconnaissent pas à l'augmentation de son taux au cours du rhumatisme articulaire aigu, la même constance et la même sensibilité.

Pour Jackson et ses collaborateurs, l'augmentation de la fibrinémie correspondrait la plupart du temps avec l'évolutivité rhumatismale.

Merlen et Dailheu-Geoffroy lui accordent entière confiance : « L'hyperfibrinémie, disent-ils, se rencontre dans toutes les crises de rhumatisme articulaire aigu, même les plus légères; elle disparaît d'autant plus rapidement que la crise est plus légère et plus courte, et persiste aussi longtemps que se poursuit le processus rhumatismal évolutif. Sa recherche nous a paru plus utile et plus sûre en clinique que la mesure répétée de la vitesse de sédimentation globulaire, et plus spécifique que la courbe de température ». L'analyse de leurs observations ne semble pas justifier un pareil optimisme.

Chaptal, au contraire, est très sceptique : il estime que l'hyperfibrinémie est inconstante et sans rapport avec la gravité clinique.

Entre ces deux opinions, se situe celle de Debré et de son école : l'hyperfibrinémie est inconstante, elle n'est retrouvée que dans 80 % dans cas, et son augmentation n'est pas proportionnelle à la gravité évolutive; la normalisation survient très vite après quatre ou cinq jours de

traitement hormonal. Quatre fois sur cinq, elle présente donc un intérêt diagnostique.

IV. — RÉSULTATS PERSONNELS

Le taux de fibrinogène a été recherché 21 fois en début de crise :

Il était situé entre 2,5 et 4 g dans 7 cas, dont 4 cardites sévères;

Il était plus élevé dans 14 cas, dont 8 cardites sévères :

— Dans 4 cas, entre 4 et 7 g;

— Dans 9 cas, entre 7 et 8 g;

— Dans 1 cas, de 9 g (Alain T..., examen pratiqué dès l'apparition de la rechute en maison de convalescence).

L'augmentation du taux n'a donc été retrouvée que dans 2/3 des cas, et n'implique pas de sévérité particulière.

A. — Evolution

1° Les taux élevés se sont normalisés au bout d'un temps variable, en général d'un à trois mois, mais toujours avant que la vitesse de sédimentation globulaire soit redevenue normale.

Sur 10 malades dont la fibrinémie a été suivie :

3 sont redevenus normaux en moins d'un mois (dix et quinze jours) ;

5 sont redevenus normaux entre un et trois mois;

2 sont redevenus normaux en quatre et cinq mois.

La normalisation de la vitesse de sédimentation globulaire a été toujours beaucoup plus tardive et sans rapport avec la rapidité de normalisation de la fibrinémie.

Chez Jean-Claude D... (observation XIII), dont la fibrinémie s'est rapidement normalisée (dix jours), la vitesse de sédimentation globulaire était encore accélérée au bout d'un an.

Chez Bernard L... (observation IX), dont la fibrinémie a été plus durable (cinq mois), la vitesse de sédimentation globulaire a mis deux mois de plus à se normaliser.

2° Au cours des rhumatismes cardiaques évolutifs, les taux sont restés bas : François R... (observation XVIII), Claude D... (observation XIII).

3° Très souvent, à l'occasion de changements de thérapeutique (passage des hormones aux salicylés), une augmentation légère du taux de fibrinogène, dans les limites de la normale, a accompagné des variations pathologiques de la vitesse de sédimentation globulaire. Exemple : Michel P... (observation XV), fibrinogène : 2,2 à 3,8 g; vitesse de sédimentation : 7,5 et 31,5.

L'hyperfibrinémie s'est donc révélée un test peu fidèle et peu sensible.

B. — Intérêt diagnostique

Elle n'a contribué à étayer le diagnostic que dans deux tiers des cas. Peut-être faut-il voir là un défaut de la technique minimisant systématiquement tous les dosages; nous avons émis plus haut quelques hypothèses à ce sujet.

Quoi qu'il en soit, on ne peut compter sur ce test pour poser un diagnostic : il n'a de valeur que positif, si le contexte clinique n'évoque pas une affection particulièrement fibrinogénique, pneumococcie par exemple. Tout au plus peut-on lui reconnaître la qualité d'être très précoce (Alain T..., observation XVI).

C. — Intérêt pour la surveillance de l'évolutivité

La fibrinémie ne présente guère de valeur pratique, car elle redevient normale avant la vitesse de sédimentation globulaire. Elle ne traduit pas une gravité évolutive particulière. La fluctuation de sa courbe, dans les limites de la normale, semble indiquer qu'elle représente un des facteurs,

mais non le seul, de l'accélération de la vitesse de sédimentation.

On comprend ainsi pourquoi la fibrinémie est un test moins sensible et moins fidèle que la vitesse de sédimentation globulaire au cours du rhumatisme articulaire aigu, et tout aussi peu spécifique.

CHAPITRE III

L'ANTISTREPTOLYSINE O

I. — PRINCIPE DU DOSAGE

A. — Définition

La recherche des antistreptolysines est une réaction sérologique dont le but est de mettre en évidence la présence d'une infection par un streptocoque du groupe A, C ou G.

B. — Principe de la méthode

E. W. Todd, de Londres, mit au point, en 1932, une méthode qui fut modifiée en 1942 par K. Kalbak, de Copenhague.

Les streptocoques des groupes A, C et G, de la classification de Lancefield, produisent, en autres toxines, deux hémolysines :

— La streptolysine O, oxygénolabile, qui n'hémolyse donc qu'à l'état réduit;

— La streptolysine S, oxygénostable, mais sensible à la chaleur et à l'acidité.

Seule la streptolysine O est antigénique et susceptible de provoquer dans l'organisme la formation d'antistreptolysine.

C. — Technique de la réaction

Eléments mis en jeu.

1° *Le sérum étalon :*

C'est un sérum de cheval ou un sérum humain, suivant la technique employée, contenant par centimètre cube une quantité fixe d'unités d'antistreptolysines (A. S. U.).

L'unité d'A. S. U. de Todd est la quantité d'antistreptolysine nécessaire et suffisante pour neutraliser une certaine quantité d'unités de streptolysine (deux fois et demie M. H. D. : *Minimum haemolysing dose*).

Cette unité de streptolysine M. H. D. est elle-même fixée par rapport à une certaine quantité d'hématies de lapin. En pratique, c'est la quantité nécessaire et suffisante pour hémolyser 0,5 cm^3 d'une suspension d'hématies de lapin à 5 p. 100.

Il est indispensable de baser la méthode sur la comparaison avec un sérum étalon et non pas directement sur la comparaison avec une streptolysine étalonnée, parce qu'en principe seul le sérum étalon est stable, surtout après lyophilisation (nous reviendrons sur ce point) ; la streptolysine, par contre, est instable et son taux devrait être chaque fois réajusté au moment de l'emploi, par rapport aux hématies de lapin; or, ces hématies ont une résistance à l'hémolyse variable suivant l'animal dont elles proviennent. Il serait pour le moins indispensable d'utiliser comme référence un pool d'hématies provenant d'un très grand nombre de lapins, ce qui semble irréalisable en pratique. Un pool d'hématies humaines seraient plus facilement réalisable et pourrait paraître plus physiologique, mais même en présence d'hématies du groupe O-Rh^-, les effets de l'hémolysine risqueraient d'être masqués par des réactions de sous-groupe.

Ce sérum étalon est délivré par l'Institut Pasteur.

2° *La streptolysine :*

Elle est extraite d'un bouillon de culture de streptocoques. On choisit une souche particulièrement hémolysante, groupe A, type III S 84; un bouillon enrichi dans certaines conditions, dont on vérifie la pureté après la pousse.

L'extraction de la streptolysine se fait par filtration du bouillon à l'abri de l'oxygène, car la streptolysine O est, rappelons-le, oxygéno-sensible.

Quant à la streptolysine S, dans ces conditions inadéquates de *p*H et de température, elle tend spontanément à disparaître.

La streptolysine O est ensuite titrée une fois pour toutes en M. H. D. par rapport aux globules rouges de Lapin.

Elle est également délivrée par l'Institut Pasteur.

3° *Les hématies indicatrices :*

Elles sont utilisées sous forme d'une suspension de globules frais de lapins, à un taux déterminé : 2,25 ou 5 p. 100, suivant la méthode.

4° *Le sérum à examiner :*

Il est utilisé inactivé et dilué dans une solution tampon spéciale.

La réaction.

Elle se fait en deux temps :

1° *Titrage de la streptolysine par le sérum étalon :* il consiste à mettre en présence, dans certaines conditions de température et de temps, une quantité fixe de sérum étalon et de suspension globulaire, d'une part, et des quantités croissantes de streptolysine, d'autre part. On recherche la dose d'hémolyse minima et, pour cette lecture, la centrifugation est indispensable.

2° *La réaction proprement dite :* elle consiste à mettre en présence, dans les mêmes conditions, le couple hémo-

lytique (quantités fixes de streptolysine et de suspension globulaire) avec, d'une part, des quantités croissantes de sérum à examiner et, d'autre part, des quantités croissantes du sérum étalon. On note pour chacun d'eux la dilution correspondante à l'hémolyse franche minima, le taux d'unités d'antistreptolysine du sérum étalon étant connu, on en déduit celui du sérum à examiner.

Le protocole expérimental détaillé est fourni par l'Institut Pasteur.

D. — Les erreurs d'expérience

Elles sont liées au pipettage, à l'appréciation du degré d'hémolyse, à la variation de résistance à l'hémolyse des hématies.

Pour pallier dans une certaine mesure cette variation, il serait préférable d'utiliser un pool d'hématies, mais comme nous l'avons exposé plus haut, il est impossible de réaliser un pool constant donnant des résultats comparables d'un laboratoire à un autre.

L'étude des grandes séries montre que le total de ces erreurs peut atteindre 20 %, facteur dont il faut tenir compte dans l'appréciation des variations du taux d'antistreptolysine.

E. — Les réactions anormales

L'infection du sérum par *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens,* pyocyanique, par exemple, peut entraîner, en quelques jours :

— Soit une augmentation considérable du taux d'antistreptolysine allant de la normale à plusieurs milliers d'unités (Hewitt et Todd [1939], Löfgren [1944], cités par Kalbak) ;

— Soit une inhibition totale de l'hémolyse.

Ce phénomène est attribué, par Hewitt et Todd, à l'augmentation du taux de cholestérol dans le sérum infecté.

Cette inhibition est, en effet, retrouvée à l'examen de deux sortes de sérums cholestérolémiques : les sérums d'ictériques et de néphrosiques. La réaction devient alors illisible, l'hémolyse partielle apparaissant dans toute une série de tubes (courbe en plateau) au lieu d'un seul tube ou deux pour le sérum normal.

F. — Résultats

1° *Dans la littérature.*

Les résultats sont, dans l'ensemble, assez décevants pour le rhumatisme articulaire aigu.

Historique. — A la suite des travaux de Coburn (1945), la physiopathologie du rhumatisme articulaire aigu semblait reposer sur un conflit immunologique consécutif à une agression par le streptocoque A à localisation naso-pharyngée. D'où l'idée d'étayer le diagnostic et de suivre l'évolutivité de la maladie par le dosage des anticorps anti-streptococciques; parmi ces anticorps, les antistreptolysines offraient des possibilités de dosage. Il fut démontré :

— Que leur taux, chez le sujet sain, nul avant trois ans, atteint son maximum entre cinq et quinze ans;

— Que ce maximum est situé autour de 200 unités, selon la plupart des auteurs cités par Debré;

— Que ce taux s'élève à l'occasion de toute infection streptococcique, sans constituer pour cela un élément de protection (Hamburger et Lemon, cités par Chaptal) ;

— Qu'une antibiothérapie précoce, lors de ces infections, prévient la formation d'antistreptolysines (Brock, cité par Chaptal) ;

— Que, lorsqu'il s'agit d'une infection banale pharyngée ou autre, ce taux s'abaisse rapidement, alors qu'il présente un cycle plus prolongé en cas de scarlatine, glomérulo-néphrite aiguë et rhumatisme articulaire aigu (Kalbak et Rantz [1948], cités par Chaptal).

Recherches récentes. — En réalité, ces données n'ont pas été vérifiées entièrement dans le rhumatisme articulaire aigu par les auteurs français. Debré et Chaptal concluent, en effet :

a) *A l'inconstance de l'augmentation et même de la présence d'antistreptolysine au cours du rhumatisme articulaire aigu.*

Si les auteurs sont d'accord pour reconnaître la fréquence d'un taux élevé chez les rhumatisants par rapport aux sujets témoins, Chaptal ne retrouve ce taux élevé que dans trois quarts des cas, Debré dans la moitié, un tiers étant à la limite supérieure normale de 200 unités, et il est arrivé que ce taux soit nul.

b) *A l'absence de toute relation entre ce taux et, d'une part, l'évolutivité clinique de la maladie* (exemple : certaines formes graves gardent un taux bas, certaines formes stabilisées conservent un taux élevé pendant plusieurs mois), *d'autre part, l'administration d'hormones,* qui peut le diminuer, le respecter ou l'augmenter et, *enfin, la présence de streptocoque hémolytique dans la gorge;* il est vrai que ces recherches sont en général effectuées longtemps après l'angine initiale.

c) Parfois, cependant, ont été observées des chutes intenses de ce taux après amygdalectomie ou adénoïdectomie.

Et la persistance d'un taux particulièrement élevé semble devoir, selon Debré, faire attendre des rechutes plus faciles et inciter à une surveillance particulière.

Chaptal explique ces résultats négatifs :

— Par la variation d'aptitude à fabriquer des anticorps d'un sujet à un autre;

— Par la variation d'aptitude à fabriquer des antigènes hémolytiques d'une souche à une autre;

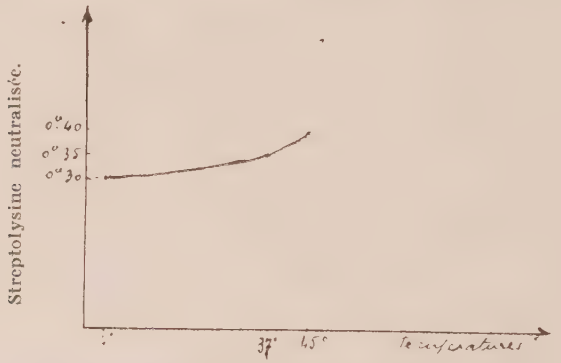
— Par la tendance des anticorps à se fixer; la réaction dose en effet les anticorps libres, alors qu'ils existent également, et ce serait là le substratum de la maladie, à l'état fixé : sur l'antigène lui-même, la streptolysine; sur le

collagène devenu antigénique par fixation de la streptolysine. Ceci explique que le taux maximum d'antistreptolysine ait été atteint, suivant les sujets, à des périodes très variables de la maladie.

2° *Nos essais personnels.*

Nous n'avons pas pu faire suffisamment de dosages d'antistreptolysines O pour en retirer des conclusions cliniques, mais nous nous permettons d'attirer l'attention sur quelques difficultés techniques. En particulier, celles qui sont liées *à la mauvaise conservation du sérum étalon.* Plusieurs lots nous furent successivement adressés, mais une même quantité de ces sérums neutralisent des doses de streptolysine variant de 1 à 3 (*).

Nous en avons placé des échantillons successivement à des températures différentes pendant deux jours : à 4°,



Quantité de streptolysine neutralisée par 0,5 cm³ d'étalon au 1/100 après séjour de deux jours à différentes températures.

Fig. 2.

Instabilité du sérum étalon par vieillissement.

(*) Ces essais ont été réalisés sur du sérum couramment délivré par l'Institut Pasteur. Devant nos difficultés, M. le Docteur Wahl, Chef de Service à l'Institut Pasteur (Streptocoques et Pneumocoques), a eu l'obligeance de nous faire parvenir, à titre exceptionnel, un sérum étalon lyophilisé dont la conservation paraissait meilleure. Il serait souhaitable que les laboratoires puissent avoir le sérum étalon sous cette forme, une partie des causes d'erreurs serait certainement ainsi évitée.

à 37° et à 45°, et nous avons procédé ensuite, avec chacun d'eux, à un titrage de streptolysine. La quantité de streptolysine neutralisée par une même dose de sérum étalon était d'autant plus forte que la température de conservation était plus élevée. Tout se passait comme si, dans le vieillissement, le pouvoir antistreptolytique du sérum étalon avait augmenté (fig. 2).

Il est possible qu'au cours du vieillissement le clivage des cénapses lipido-protidiques libère des lipides inhibiteurs de l'hémolyse.

Après congélations et décongélations successives pratiquées sur un même sérum étalon, nous avons observé le même accroissement de ces propriétés inhibitrices.

En conclusion, il semble que la technique du dosage des unités antistreptolytiques n'est pas suffisamment mise au point pour en tirer des renseignements profitables au point de vue clinique.

CHAPITRE IV

L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SANGUINS

I. — HISTORIQUE

L'étude analytique des protides sanguins a suscité de très nombreuses recherches; Gurber (1894) réalisa le premier la cristallisation de l'albumine sérique. En employant le sulfate d'ammonium à demi-saturation, Hofmeister, Kopkins et Pinkus, puis Svensson, réalisèrent le fractionnement du sérum sanguin en deux parties :

— L'une, les albumines, restant en solution, mais demeurant cristallisabes dans certaines conditions;

— L'autre, les globulines, sous forme d'un précipité dissociable en euglobulines et pseudoglobulines par des solutions de concentrations différentes.

Cette méthode de fractionnement des protéines sériques a l'inconvénient, comme l'a remarqué Block, de les dénaturer : « Le sérum ne contient pas plusieurs protéines indépendantes; les fractions isolées par les méthodes physicochimiques n'y préexistent pas et résultent de la technique employée ».

L'ultra-centrifugation employée par Svedberg et Sjögren,

von Mutzenbecher, Mc Farlane, Pedersen, Heidelberger et Pedersen, ne détermina pas de grands progrès.

Enfin, l'électrophorèse vint apporter l'avantage d'une méthode, plus douce que les précédentes, ne dénaturant pas les protéines.

Linder et Pincton (1892) étudièrent les premiers l'action d'un champ électrique sur les protéines. Hardy, en 1899, mit leur caractère amphotère en évidence, remarquant qu'en solution alcaline elles migraient comme des acides, et qu'en solution acide elles se comportaient comme des bases. En 1905, ce même auteur soupçonna ses applications futures.

En 1930, après des essais peu concluants de différents auteurs, Tiselius montra que la globuline, qui paraissait homogène par ultra-centrifugation, se comportait dans un champ électrique comme un mélange de protéines. De 1930 à 1937, expérimentant sur différents sérums (Cheval, Homme, Lapin, Rat), il obtint un fractionnement en quatre bandes et, par ordre de mobilités décroissantes, il identifia : l'albumine et les globulines α, β, γ.

En 1938, Stenhagen, fractionnant du plasma humain, trouva une bande supplémentaire placée entre les bêta et les gamma globulines; cette fraction φ fut rapportée au fibrinogène puisqu'elle n'apparaissait pas dans l'analyse du sérum.

II. — PRINCIPE

La douceur de cette méthode analytique réside dans le fait qu'elle n'apporte aucune action agressive sur les molécules protéiques, se contentant de les mobiliser sous l'action d'un champ électrique selon leurs charges d'ionisation; celles-ci résultent d'une dissociation caractéristique du *p*H où elles sont placées, leur déterminant une couche d'ions attachés et localisés sur leurs particules.

Pour rétablir sa neutralité électrostatique, chaque particule emprunte au milieu de dispersion une quantité électro-équivalente d'ions de signe opposé, d'où la formation d'une double couche autour de la particule.

Par suite de cette électrisation, elle se déplacera dans le champ avec une force d'attraction F, proportionnelle à sa charge électrique q et à l'intensité du champ électrique E auquel elle est soumise :

$$F = Eq$$

Ce déplacement électrophorétique étant ainsi fonction du *p*H de la solution tampon électrolytique, il sera nécessaire d'opérer dans des conditions toujours bien définies; et, afin d'éviter les perturbations qu'apporteraient les électrolytes sanguins : sels, sucres, urée, il sera nécessaire d'équilibrer ioniquement le sérum, au préalable, avec le tampon utilisé par une longue **dialyse de vingt-quatre à quarante-huit heures.**

La cellule de l'appareil de Tiselius, composée de tubes à section rectangulaire, partagés horizontalement, permettra ensuite de superposer sans turbulence la solution protéinique et la solution tampon.

Sous l'effet du courant électrique appliqué aux électrodes plongeant dans la solution tampon, les protéines vont migrer avec des vitesses variables et après un laps de temps suffisant.

La mesure du résultat obtenu sera déterminée grâce à un faisceau de rayons parallèles et horizontaux frappant latéralement la zone frontière; une déviation plus ou moins accentuée leur sera imposée selon la variation de l'indice de réfraction de chaque zone, celle-ci étant proportionnelle à la concentration de chaque fraction constituante.

Pour individualiser chacune de ces fractions, il est nécessaire de les définir physiquement par leur mobilité (m) qui, dans un tampon déterminé, de force ionique

et de *p*H fixés, donnera à chaque molécule protéique un déplacement (d) selon la formule :

$$d = m \frac{i\,t}{s\,k}$$

d = déplacement en centimètres;
i = intensité en ampères;
t = durée de l'électrophorèse, en secondes;
s = surface de section de la cellule, en centimètres carrés;
k = conductivité spécifique de la solution, en $ohm^{-1}\,cm^{-1}$.

Réunissons dans le tableau suivant les plus récentes mesures de cette mobilité de chaque fraction selon les auteurs :

Auteurs	Années	Mobilités = x. 10^{-5}. cm^2. $volt^{-1}$. $sec.^{-1}$					
		Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ
Dole et Braun	1944	5,94	5,07	4,08	2,83	1,02	2,14
Deutsche et Goodloe	1945	6,6	5,4	4,3	3,7	1,3	2,3
Cohen et Thompson	1947	6,9	5,9	4,7	3,4	»	1,6
Enselme et Tigaud	1954	6,1	5,1	4,1	3	»	1,2

*
**

Les proportions des différentes protéines du plasma de l'homme sont les suivantes, exprimées en pourcentage de protéines totales (voir tableau page suivante).

Auteurs	Alb.	α_1	α_2	α	β_1	β_2	β	Ψ	γ
Luetscher	62,5	»	7	»	4,8	8,4	13,2	5,7	11,6
Dole	60,3	4,6	7,2	11,8	»	»	12,1	5,1	11,0
Deutsche et Goodloe.	60,0	6,7	8,8	15,5	»	»	11,0	4,8	9,0
Armstrong	55,2	5,3	14,0	19,3	13,4	»	»	11,0	6,5
Olhagen	58,2	»	»	7,2	»	»	14,5	»	20,01
Eweberk	63,2	»	»	9,0	»	»	13,7	»	14,1
Lewis et Page	62,07	»	»	7,2	»	»	13,1	5,4	11,7
Enselme et Tigaud .	60	6,25	9,7	16	11,25	»	11,25	»	13
Martin	62	5	9	»	»	»	14	»	14
Whitman	62,8	»	»	7	»	»	13,5	5,1	11,5
Ricketts et Collab..	60,3	4	9,7	»	»	»	12,8	»	13,2
Cohen et Thompson	56,7	6,8	9	»	»	»	13,2	»	14,3

Après avoir dosé les protéines totales (70 g p. 1.000 de plasma environ), il est facile de répartir le chiffre trouvé en calculant chaque fraction par le pourcentage de chacune d'elles. Dole et Braun ont donné les chiffres suivants exprimés en grammes p. 1.000 cm³ de plasma.

	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ
Moyennes	40,4	3,1	4,8	8,1	3,4	7,4

III. — COMPARAISON DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES AUX FRACTIONS CHIMIQUES

La méthode d'analyse électrophorétique qui ne dénature pas chimiquement les protéines ne prouve pas que les fractions résultantes soient des individualités chimiques : ainsi la bilirubine migrera avec l'albumine. De même, les

fragments isolés par précipitation saline fractionnée ne permettront pas de retrouver les fractions électrophorétiques.

Si on retrouve bien les trois globulines alpha, bêta, gamma, dans les euglobulines et pseudo-globulines, l'albumine résultant du relargage ne sera pas identique à l'albumine électrophorétique; l'albumine chimique pouvant avec diverses concentrations salines donner plusieurs fractions, Roche et Derrien, au moyen de solutions de phosphates de concentration croissante, ont établi des courbes de relargage pour le sérum. Ils ont trouvé une succession de 33 segments.

Cohn, avec des concentrations croissantes d'alcool, et en tenant compte de certains facteurs (concentration ionique, *p*H, température), obtint cinq fractions :

Fraction I (éthanol 10 p. 100. *p*H 5) = fibrinogène + faibles quantités de globulines α, β, γ.

Fractions II et III (éthanol 25 p. 100, puis variations de la force ionique) :

II. Globulines γ + faibles quantités de globulines β;
III. Globulines β + faibles quantités de globulines α et γ.

Fraction IV (éthanol 40 p. 100. *p*H 5,8) = globulines α + petites quantités de globulines β et d'albumine.

Fraction V (éthanol 40 p. 100. *p*H 4,8) = albumine + faibles quantités de globulines α et β.

La méthode électrophorétique, par suite de ses qualités de simplicité et de précision, de même que par son absence de brutalité qui laisse espérer un minimum d'artefacts, sera la méthode de référence.

IV. — MICRO-ÉLECTROPHORÈSE AU SEIN DU PAPIER

Dès la parution des recherches de Synge, Martin sur la chromatographie de partage, certains auteurs ont pensé utiliser la chromatographie sur papier pour l'étude des

protéines sériques, mais les résultats obtenus furent décevants et très difficilement interprétables.

En 1950, Cremer et Tiselius publièrent, en même temps que Durrum, une technique de séparation très intéressante. A la même époque, Turba et Enenkel publièrent une méthode dérivée de celle de Tiselius. Peu après, en 1952, Machebœuf, Rebeyrotte et Brunerie apportèrent quelques perfectionnements à la méthode de Durrum. Enfin, ces mêmes auteurs, en collaboration avec Dubert, ont proposé le principe de l'électro-rhéophorèse avec ses nombreux avantages :

1° Les quantités de protéines nécessaires sont infimes : 2 mm^3 de sérum sanguin par exemple (soit moins de 2/10es de mg de protéines totales) ;

2° Dialyse préliminaire inutile;

3° Chaque expérience permet d'opérer simultanément sur cinq sérums qui subissent l'électrophorèse sur la même bande de papier. Ceci permet des comparaisons sans qu'il soit nécessaire de prendre des précautions spéciales de standardisation des conditions opératoires;

4° Un seul appareil permet d'étudier dix échantillons par jour;

5° La mise en route nécessite seulement des manipulations simples et brèves;

6° Il fonctionne ensuite sans surveillance.

L'électrophorèse dans le papier, lorsqu'on cherche à purifier une protéine quelconque, constitue un critère d'homogénéité au moins aussi bon que l'électrophorèse classique pouvant même révéler certaines hétérogénéités que l'électrophorèse classique ne décèle pas.

Cependant, il faut reconnaître deux inconvénients :

— Chaque protéine laisse dans son déplacement une légère quantité adsorbée par le papier;

— De plus, et c'est le plus redoutable, les diverses protéines séparées par électrophorèse ne donnent pas des colorations identiques. Ceci est dû, en ce qui concerne en parti-

culier le bleu de bromo-phénol, à l'inégale fixation du colorant par les différentes fractions protéiques. En prenant, en effet, l'index de coloration des albumines pour unité, on a, pour les différentes fractions globuliniques : $\alpha_1 = 2{,}4$. $\alpha_2 = 2{,}0$. $\beta = 2$ et $\gamma = 1{,}62$. En outre, ce coefficient n'est pas du tout constant, car pour les sérums pathologiques et pour une même fraction, il peut varier de plus de 400 p. 100, surtout dans le cas de sérum lipémique. Pour un autre colorant, l'amido-schwartz, des études sont en cours, et il semble qu'un facteur de correction doive aussi intervenir. Donc, par cette méthode, il est évident que des pourcentages absolus de chacune des fractions ne peuvent être déterminés. Nous verrons dans l'exposé de notre technique personnelle que nous avons adopté les taux de référence suivants :

Albumine	61	p. 100	avec le facteur de correction		± 2
Globuline alpha$_1$..	5	—	—	—	± 2
— alpha$_2$..	7,5	—	—	—	± 2
— bêta....	12,5	—	—	—	± 2
— gamma .	14	—	—	—	± 2
Globulines totales.	39	—	—	—	± 3

Ces facteurs de correction résultant des coefficients d'erreurs en plus ou en moins que des analystes différents pourront commettre en exécutant des dosages sur des échantillons identiques; mais un même analyste averti peut faire tomber ce coefficient à la valeur ± 0,5.

Le choix commence à être très embarrassant entre les différents appareils fabriqués pour une bonne réalisation d'une micro-électrophorèse sur papier et les techniques particulières en dépendent, la technique générale restant particulièrement bien exposée dans l'ouvrage de J. Loiseleur (Techniques de laboratoire T. I., article du Professeur M. Machebœuf) et dans le remarquable petit fascicule sur la micro-électrophorèse sur papier du Professeur Machebœuf et de Rebeyrotte, Dubert et Brunerie.

Les mêmes avantages que l'électrophorèse a apportés à

l'étude du fractionnement des protéides sanguins commencent déjà à être appliqués au fractionnement des lipides et des glucides sanguins grâce à des colorations sélectives du papier.

Pour les lipides : solution alcoolique de soudan III (Fasoli) ou huile rouge 0 (Durrum).

Pour les gluco-protéides : coloration du « Periodic Acid Schiff » (PAS), ou coloration au bleu de toluidine après traitement par l'acide périodique (Raynaud-d'Eshougues).

Il est souhaitable que, dans un proche avenir, les laboratoires de clinique puissent opérer sur un même sérum les trois séries de fractionnement :

— Protidogramme;
— Lipidogramme;
— Gluco-protéinogramme.

V. – TECHNIQUE D'ÉLECTROPHORÈSE UTILISÉE

La technique utilisée est la technique de micro-électrophorèse sur papier, proposée par Durrum, adaptée par Machebœuf qui a été réalisée sur un appareil construit par J. Quéré.

Cet appareil permet d'effectuer simultanément quinze électrophorèses, sous une tension de 300 volts, avec un ampérage variable en fonction du temps d'électrophorèse et du papier.

Nous avons utilisé la solution-tampon véronal-sodique de force moléculaire M/15, *p*H 8,6.

Le papier employé a été le Schleicher-Schultze en bandes de 25 cm × 6 cm, à la température de 20° C.

La révélation des protéines a été réalisée à l'aide du colorant spécifique noir d'amide en solution alcool méthylique-acide acétique.

Les lavages ont été réalisés avec alcool méthylique-acétique, puis alcool méthylique pur et rinçage final à l'éther.

Les bandes de papier ainsi préparées ont été rendues transparentes par trempage dans un mélange d'huile de paraffine et d'alpha bromo-naphtalène.

La lecture des bandes colorées a été réalisée avec le Titromatic Quéré, appareil enregistreur automatique en densités optiques et non en transmission, ce qui occasionnerait des erreurs et rendrait les courbes implanimétrables.

Cet appareil a en particulier deux avantages :

1° Afin d'obtenir le maximum d'élongation de la courbe ondulante résultant des variations d'intensité de teinte des taches protéiques après fixation et coloration, il utilise devant sa cellule photo-électrique un filtre coloré dont la bande lumineuse passante est superposable à la bande d'absorption du colorant utilisé après comparaison au spectrophotomètre.

Nous donnerons à titre d'exemple les courbes électrophorétiques obtenues chez un de nos malades, Jean B. (obs. XVII), examen du sérum n° 1.554 et du plasma n° 1.553, à la date du 5 juin 1954 (fig. 3).

2° Il enregistre directement en densités optiques les variations d'intensité des taches colorées de la bande de papier et, par l'intermédiaire de cette échelle logarithmique, la quantité de protéine fixée est proportionnellement rendue par la surface de la courbe ondulante tracée automatiquement.

Un appareil enregistreur qui tracerait les variations d'intensités de la couleur des taches d'après l'intensité lumineuse « transmise » commettrait une erreur de proportionnalité.

La densité optique lumineuse est reliée par la formule suivante à l'intensité lumineuse transmise :

$$\text{(Densité optique) } D = \log. \frac{\text{transmission } 100\ \%}{\text{transmission } x}.$$

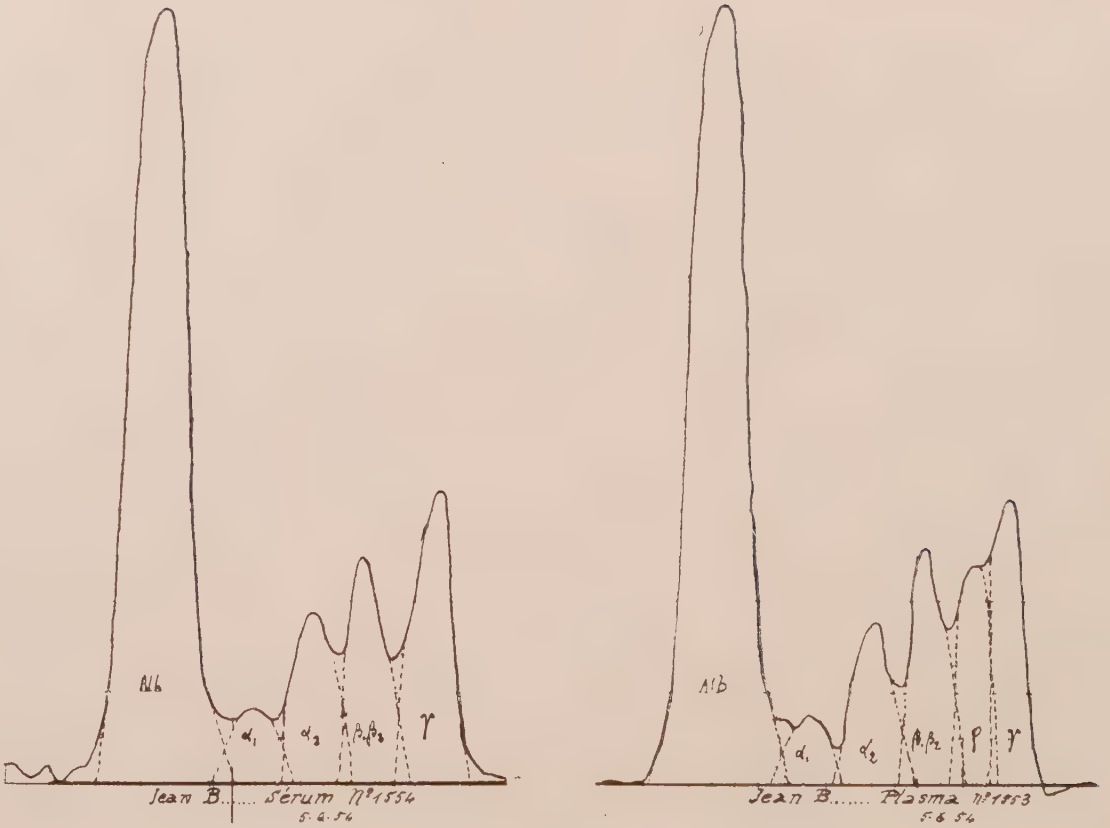


FIG. 3.

Comparaison entre la courbe électrophorétique d'un sérum et celle d'un plasma.

Nous donnons à titre d'exemple de cette erreur les deux courbes ondulantes superposées que donnerait une lecture en transmission lumineuse par rapport à la lecture en densités optiques, seule courbe dont la planimétrie avec un appareil spécial rendra mathématiquement la proportionnalité des pics, par la mesure des aires de chaque fraction; chaque pic étant préalablement décomposé en courbes de Gauss (fig. 4).

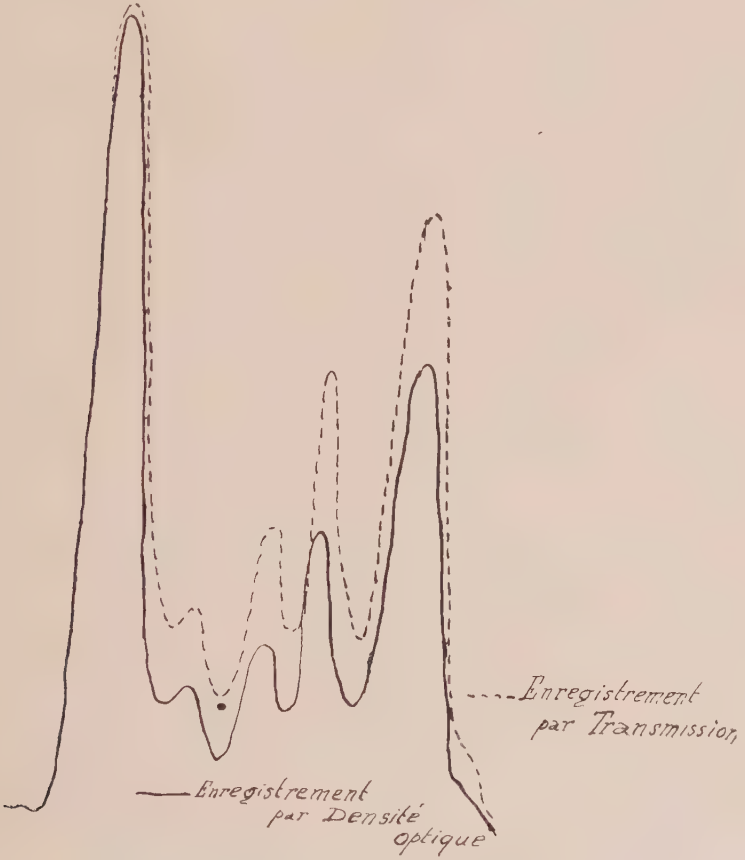


Fig. 4.

Comparaison entre les courbes obtenues par une lecture des bandes colorées en transmission et par une lecture en densités optiques.

Afin de donner à la méthode une reproductibilité constante, on effectue les calculs comparatifs avec un sérum normal (pool de sérums normaux non hémolysés et non chyleux), les résultats obtenus sont ramenés aux taux normaux type TISELIUS :

Albumine	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	5 ± 2
— alpha$_2$	7,5 ± 2
Globulines bêta$_1$ et bêta$_2$	12,5 ± 2
Globuline gamma	14 ± 2

Nous avons établi nos graphiques d'évolutivité des différentes fractions protéiques en traçant les variations des rapports de chacune de ces fractions avec chacune des valeurs normales, selon les taux p. 100 donnés ci-dessus.

Si une fraction protidique n'est pas modifiée, nous aurons le rapport :

$$\frac{\text{taux (p. 100) du sérum pathologique (P)}}{\text{taux (p. 100) du sérum normal (N)}} = 1.$$

Pour la commodité du graphique, nous avons multiplié par 100 la valeur des rapports ainsi calculés.

VI. — L'ÉLECTROPHORÉGRAMME DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. RÉSULTATS TROUVÉS DANS LA LITTÉRATURE

A. — LES GLOBULINES ALPHA

Elles sont souvent augmentées à la phase initiale de la crise.

— *L'hyperglobulinémie alpha$_1$* correspond à une augmentation de la protéine C et à l'antigène M_2 lié à la virulence du streptocoque du groupe A.

La protéine C est ainsi dénommée parce qu'elle est capable de précipiter en présence des polysaccharides C du

pneumocoque. C'est une glycoprotéine anormale qui apparaît dans le sang au cours des collagénoses.

— *L'hyperglobulinémie alpha*$_2$ correspond à une augmentation de l'haptoglobine qui provient de l'altération des mucoprotéines conjonctives.

Selon certains auteurs, elle traduirait également une augmentation de l'anti-hyaluronidase.

Selon Chaptal et selon Isemein, Grebus et coll., l'hyperglobulinémie alpha$_2$ serait inconstante dans le rhumatisme articulaire aigu et sans rapport avec l'évolutivité :

Traduisant la libération des glucoprotéines anormales d'origine conjonctive, elle serait liée à l'étendue des lésions et, par conséquent, basse dans les formes anarticulaires ou mono-articulaires, qui peuvent cependant être très évolutives.

D'autre part, des substances encore inconnues migrent avec la fraction alpha : que ces substances diminuent, et l'augmentation des glycoprotéines passera inaperçue.

Selon Jackson, l'hyperglobulinémie alpha$_2$ est retrouvée dans 80 % des cas et persiste jusqu'à la phase subaiguë. L'hyperglobulinémie alpha$_1$ est moins constante : 40 %, et plus transitoire; elle serait la marque d'une évolutivité particulièrement sévère : rhumatismes cardiaques évolutifs mortels. On la retrouve également dans la chorée de Sydenham.

Selon Debré, l'hyperglobulinémie alpha$_2$ est fréquente mais inconstante : elle peut n'être pas retrouvée au cours des pancardites. Grau et Jouan lui accordent au contraire une valeur diagnostique et pronostique pour la surveillance de l'évolutivité.

B. — Les globulines bêta$_1$ et bêta$_2$

Ce sont des lipoprotéines. Elles offrent peu d'intérêt dans le rhumatisme articulaire aigu. Selon Jackson, elles seraient basses en cas d'insuffisance cardiaque.

C. — L'hyperglobulinémie gamma

Elle traduirait la présence d'anticorps antistreptococciques.

Elle est fréquente mais inconstante à la phase aiguë et peut persister jusqu'à la phase subaiguë. Les affections intercurrentes ne l'augmentent que rarement.

D. — L'hypoalbuminémie

Elle est fréquente en début de crise.

Plusieurs hypothèses tentent de l'expliquer :

— Mauvaise hygiène alimentaire de l'enfant rhumatisant en pleine croissance (Les animaux carencés expérimentalement présentent une hypo-albuminémie.)

— Forte dépense protéinique nécessaire à élaborer l'hyperglobulinémie.

— Fuite de l'albumine vers les tissus conjonctifs à la faveur d'une hyper-perméabilité capillaire.

E. — Evolution

Sous l'influence du traitement hormonal, l'électrophorégramme tend vers la normalisation, avec réapparition d'anomalies de moindre importance après l'arrêt du traitement.

Selon Chaptal, ces hormones n'auraient donc qu'un effet transitoire sur l'anabolisme protidique et la perméabilité capillaire et n'arrêteraient l'évolutivité des lésions que pour le temps de leur administration. La normalisation de l'électrophorégramme n'engagerait pas l'avenir. Cet auteur pense même que la persistance d'une hyperglobulinémie alpha$_2$ peut, à la phase de stabilisation, entretenir une vitesse de sédimentation artificiellement élevée.

Par contre, la persistance d'une hyperglobulinémie

gamma peut traduire celle d'un foyer infectieux, amygdalien ou dentaire, qu'il faudra rechercher.

Jackson constate, en outre, une remontée de la protidémie totale au cours de la stabilisation, qu'il attribue à une meilleure hygiène alimentaire.

CHAPITRE V

RÉSULTATS PERSONNELS DANS L'ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS

Les observations que nous avons recueillies nous ont permis de considérer l'évolution des fractions électrophorétiques des protides sanguins sous quatre aspects :

1° Par rapport aux différents stades du rhumatisme articulaire aigu de l'enfant : *a)* soit en début de crise; *b)* soit en cours d'évolution; *c)* soit en fin d'évolution;

2° Au cours de maladies apparentées au rhumatisme articulaire aigu : dermatomyosite, érythème noueux (maladies de l'adaptation);

3° Comme élément de diagnostic différentiel avec une maladie d'Osler et une affection intercurrente (ictère);

4° Comme élément d'intérêt pathogénique au cours de « cas frontières ».

I. — ÉLECTROPHORÉGRAMME AU COURS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

A. — En début de crise

Nous l'avons pratiqué chez 19 malades. Nous avons observé, dans tous les cas sauf un (chez Claude D..., observation XIII), une **augmentation des alpha$_2$ globulines.**

Pour Claude D... (observation XIII), la fraction alpha$_2$ ne représentait que la moitié de la valeur normale, mais voisinait avec une très forte augmentation de la fraction bêta, mise sur le compte d'une acidose salicylée. Il se peut, étant donné leur voisinage, que les bêta aient perturbé la migration des alpha$_2$. Lors du dosage suivant, les alpha$_2$ atteignaient une valeur très élevée, alors que celle des bêta était basse.

Dans trois cas : Geneviève S... (observation IV), Claude B... (observation III) et Patrick R... (observation II), la valeur du rapport $\frac{\text{alpha}_2 \text{ du sérum pathologique (P)}}{\text{alpha}_2 \text{ du sérum normal (N)}}$ était augmentée sans être précisée.

Dans huit cas la valeur P/N était située entre 1,3 et 1,8.

Dans quatre cas la valeur P/N était située entre 1,8 et 2.

Dans trois cas elle dépassa 2 : 2,05 chez Viviane C... (observation I) et Marc D... (observation XIV), 2,45 chez Jacques T... (observation XIX).

Les deux premiers ne firent pas de complications cardiaques et se stabilisèrent sans histoire, l'un était sous aspirine, l'autre sous cortisone; la fraction alpha$_2$ diminua rapidement.

Le troisième, au contraire, était un rhumatisme sévère très évolutif malgré un traitement salicylé intraveineux; il garda ce taux élevé pendant plusieurs semaines.

Il semble donc que l'augmentation de la fraction alpha$_2$ signe une évolutivité particulièrement marquée.

Est-elle plus sensible que la vitesse de sédimentation ?

Dans le cas de Jacques T... (observation XIX), la vitesse de sédimentation était très élevée (ind. = 94).

Dans le cas de Marc D... (observation XIV), elle était élevée (ind. = 68).

Dans le cas de Viviane C... (observation I), elle l'était beaucoup moins (ind. = 18).

Ce décalage est très fréquent; nous verrons qu'il s'accentue en cours d'évolution. Il semble donc que la fraction alpha$_2$ soit plus sensible que la vitesse de sédimentation et que le fibrinogène qui atteignait seulement 4 g chez Marc D...; il atteignait 7 g chez Jacques T..., mais il s'est ensuite rapidement normalisé chez ce malade.

Les globulines alpha$_1$.

Elles ont été très anarchiques.

Au départ, elles étaient presque toujours augmentées (basses seulement chez Jean B... [observation XVII], normales chez Claude D... [observation XIII]), puis elles ont subi des fluctuations sans rapport avec l'état clinique, parfois, et sans suivre toujours la courbe des alpha$_2$.

Elles ne semblent pas présenter d'intérêt pour la surveillance de l'évolutivité. Contrairement à ce qui a été publié dans la littérature, elles ne nous ont pas paru correspondre avec les variations de la température.

Les bêta-globulines$_1$ et bêta-globulines$_2$.

Elles se sont situées au voisinage de la normale.

Dans quatre cas seulement elles ont été augmentées, avec chaque fois, semble-t-il, l'intervention d'un facteur hépatique :

Claude D... (observation XIII), P/N = 2,22. Salicylate mal toléré.

Bernard L... (observation IX), P/N = 1,56. Myocardite, salicylate intraveineux.

Patrick R... (observation II), P/N = 1,48. Salicylate mal toléré.

François R... (observation XVIII), P/N = 1,43. A l'occasion d'une pneumopathie intercurrente avec insuffisance cardiaque.

L'albumine.

Elle était toujours légèrement inférieure à la normale. Son taux remonta au fur et à mesure de la diminution des globulines. Dans un cas, la diminution était considérable : Francis C... (observation V), P/N = 0,62. Cet enfant se stabilisa sans séquelles.

Les gamma-globulines.

Elles n'ont été augmentées que dans la moitié des cas, sans que cette augmentation corresponde à une variété clinique particulière.

Au cours de l'évolution, les taux bas le sont restés; les taux élevés ont baissé rapidement, excepté dans un cas : Jacques T... (observation XIX) ; intolérant aux hormones, cet enfant présentait une forme très évolutive qui se stabilisa très lentement sous salicylate.

Il se peut que les hormones fassent diminuer les gamma-globulines.

Une seule fois, un clocher des gamma-globulines accompagna une complication pulmonaire chez François R... (observation XVIII) ; cet examen, joint à la résistance aux hormones et à la sensibilité aux antibiotiques, permet rétrospectivement d'écarter le diagnostic de pneumopathie rhumatismale.

*
**

Un cas de chorée (Marc D... [observation XIV]) a présenté les mêmes perturbations albumino-globuliniques.

B. — En cours d'évolution

Malades à la veille d'une nouvelle poussée : 3 cas.

Cas de Michel P... (observation XV) ; malade en début de crise. Sous hormonothérapie, baisse des $alpha_2$ et de la vitesse de sédimentation au dix-septième jour : P/N $alpha_2$ = 1,43 (ind. VS = 12). Quelques jours plus tard, remontée solitaire des $alpha_2$, P/N = 1,93 (ind. VS = 7,5). Dans les semaines qui suivent, petite reprise évolutive avec élévation de ces deux éléments : $alpha_2$ P/N = 2,62 (ind. VS = 31,5). Stabilisation.

Un phénomène du même ordre fut observé chez Jean B... (observation XVII) et Marc D... (observation XIV).

Il semble donc que, dans certains cas, la remontée des $alpha_2$ précède la remontée de la vitesse de sédimentation et annonce une petite reprise évolutive.

C. — En fin d'évolution

Nous avons étudié l'électrophorégramme chez 13 malades en fin d'évolution.

1° Chez 3 malades stabilisés avec vitesse de sédimentation basse, l'électrophorégramme était *normal* au :

— Septième mois d'évolution (Alain T... [observation XVI]) ;

— Quatrième mois d'évolution (Michel B... [observation XVII]) ;

— Deuxième mois d'évolution (Henri B... [observation XII]).

Le premier relevait d'une troisième crise très grave avec cardite ; le deuxième d'une première crise bénigne sans séquelles.

2° Chez les 10 autres malades, la fraction alpha$_2$-globuline était augmentée.

— Chez 5 d'entre eux cette augmentation correspondait avec une évolutivité de la maladie; les 5 autres malades semblaient stabilisés.

a) *Malades encore évolutifs (rhumatisme cardiaque évolutif) :* 3 cas.

Ces malades avaient une vitesse de sédimentation très instable remontant à tout changement de thérapeutique ou à toute tentative de lever; ils étaient porteurs de graves lésions cardiaques.

Claude D... (observation XIII) : ind. VS = 14,75, alpha$_2$ P/N = 1,52 après plus d'un an d'évolution. Dans l'ensemble, *tendance à la remontée des alpha$_2$*. Actuellement, au bout de dix-huit mois d'évolution, il garde toujours une vitesse de sédimentation élevée.

Lucette S... (observation XI) : ind. VS = 2, alpha$_2$ P/N = 1,60 au cinquième mois d'évolution. La vitesse de sédimentation était basse, mais l'évolution devait montrer que cette stabilisation n'était pas définitive. Dans l'ensemble, *maintien des alpha$_2$ à un taux très élevé, remontée puis baisse*. Actuellement, au neuvième mois d'évolution, la vitesse de sédimentation est encore instable.

François R... (observation XVIII) : ind. VS = 23,75, alpha$_2$ P/N = 1,38 au septième mois d'évolution. *Instabilité des alpha$_2$, remontée récente*. Cinq mois plus tard, l'enfant devait présenter une glomérulo-néphrite.

b) *Malades vus à la phase de préstabilisation :* 2 cas.

Pierrette C... (observation X) : *instabilité des alpha$_2$ avec remontée* pour une vitesse de sédimentation maintenue au même taux. Au quatrième mois d'évolution, à quinze jours d'intervalle : ind. VS = 22,25, alpha$_2$ P/N = 1,06; ind. VS = 20,25, alpha$_2$ P/N = 1,56.

Nous n'avons pas eu connaissance d'une nouvelle poussée évolutive,

Jacques T... (observation XIX) : ind. VS = 24,5 $alpha_2$ P/N = 1,52 au cinquième mois d'évolution. Dans l'ensemble, *maintien des $alpha_2$ à un taux très élevé.* Lente stabilisation sous salicylothérapie après une crise très sévère. Intolérance aux hormones.

— *Malades stabilisés :* 5 cas.

Ces malades présentaient une vitesse de sédimentation normale, et cette stabilisation s'est confirmée par la suite. Dans ces cas, l'augmentation du taux des $alpha_2$ n'était donc pas le signe d'une évolutivité particulière.

Nicole C... (observation XXIII) : ind. VS = 8, $alpha_2$ P/N = 1,40 au quatrième mois d'évolution. Stabilisation encore persistante six mois après.

Jean-Claude R... (observation XXII) : ind. VS = 2,3, $alpha_2$ P/N = 1,40 au cinquième mois d'évolution. La vitesse de sédimentation était normale depuis deux mois. Stabilisation encore persistante six mois après.

Jean B... (observation XVII) : ind. VS = 2,2, $alpha_2$ P/N = 1,33 au neuvième mois d'évolution. La vitesse de sédimentation était à peu près stabilisée depuis six mois. Chez ce malade, les examens successifs ont montré une tendance à la remontée des $alpha_2$. Malade stabilisé actuellement depuis six mois.

Ben A... (observation VIII) : ind. VS = 3,5, $alpha_2$ P/N = 1,44 au seizième mois d'évolution. Maintien des $alpha_2$ en plateau. Ce malade serait stabilisé depuis.

Michel P... (observation XV) : ind. VS = 8, $alpha_2$ P/N = 1,22 au cinquième mois d'évolution. Vitesse de sédimentation normale depuis un mois. Ce malade serait actuellement stabilisé depuis neuf mois.

En conclusion, sur 13 cas de rhumatisme articulaire aigu suivis jusqu'à la stabilisation, nous avons constaté huit fois, soit dans les deux tiers des cas environ, une concordance entre l'électrophorégramme et la vitesse de sédimentation globulaire.

— Stabilisation concomitante des deux : 3 cas.

— Persistance d'une anomalie des deux : 5 cas, dont 3 cas de rhumatisme cardiaque évolutif.

Notons que chez deux de ces rhumatismes cardiaques évolutifs (Claude D... [observation XIII] et Lucette S... [observation XI]), le taux des alpha$_2$-globulines était relativement fort pour l'indice de sédimentation (1,52 et 1,60 pour 14,75 et 2).

Et tandis que cet indice, bas ou peu élevé, devait se révéler très instable, le taux des alpha$_2$ remontait ou se maintenait à un niveau très élevé; il semble donc que la fraction globulinique alpha$_2$ présente, pour la surveillance de certains rhumatismes cardiaques évolutifs, une sensibilité plus grande que la vitesse de sédimentation globulaire.

Chez le tiers des malades restant, l'électrophorégramme et la vitesse de sédimentation globulaire étaient en discordance : des examens simultanés ont montré une vitesse de sédimentation globulaire basse pour un taux encore élevé des alpha$_2$-globulines; or, nous avons longuement suivi ces malades pendant leur convalescence, et pouvons affirmer que six et neuf mois plus tard ils étaient toujours stabilisés.

Il eût été intéressant de rechercher si leurs alpha$_2$-globulines étaient enfin redevenues normales.

Ces cas sont très difficiles à interpréter : que penser de cette anomalie globulinique persistante ? Doit-on la considérer comme une séquelle sans signification pathologique, comme le dit Chaptal ? Ou comme un dernier signe d'évolutivité incitant à prolonger la surveillance ?

La plus grande sensibilité du test au cours de certains rhumatismes cardiaques évolutifs, et aussi au cours de certaines évolutions bénignes, où les clochers des alpha$_2$-globulines ont précédé ceux de la vitesse de sédimentation globulaire, nous inclinent plutôt vers cette attitude de prudence.

II. — L'ÉLECTROPHORÉGRAMME AU COURS DE « MALADIES DE L'ADAPTATION »

Il nous a permis de suivre avec beaucoup de soin l'évolution de deux cas de dermato-myosite. Les perturbations protidiques initiales étaient très comparables à celles d'une crise de rhumatisme articulaire aigu :

Hausse constante des $alpha_2$-globulines;

Hausse inconstante des $alpha_1$-globulines;

Hausse légère des gamma-globulines;

Diminution légère des albumines.

Chez Marie-José L... (obs. XXIV), la courbe des $alpha_2$-globulines a suivi les fluctuations cliniques avec plus de sensibilité que la vitesse de sédimentation.

Chez Nicole C... (obs. XXIII), un examen en fin d'évolution était encore caractéristique.

Les mêmes perturbations furent retrouvées au cours d'une observation familiale de pseudo-dermato-myosite, qui n'était en réalité qu'un érythème noueux atypique. Ceux de ces enfants dont la clinique se rapprochait le plus de l'érythème noueux classique avaient des perturbations électrophorétiques tout aussi importantes que les autres.

Il semble donc que ces modifications protéiniques ne soient pas spécifiques d'une maladie, mais plutôt d'un syndrome : elles sont communes à toutes les « maladies de l'adaptation », aiguës comme l'érythème noueux (dont on sait qu'il n'est pas spécifique de la primo-infection tuberculeuse mais d'une allergie à des agents divers [Verger]), ou chronique comme la dermato-myosite. Chez de tels malades, elles offrent un intérêt plus pathogénique que diagnostique, mais permettent en outre de surveiller l'évolutivité,

III. — L'ÉLECTROPHORÉGRAMME, ÉLÉMENT DE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans deux cas, l'électrophorégramme a contribué à poser le diagnostic :

Chez Muguette B... (obs. XXVI), au cours d'un état infectieux d'origine indéterminée, la forte augmentation solitaire des bêta-globulines a permis d'écarter le diagnostic de rechute rhumatismale que l'augmentation discrète de la vitesse de sédimentation rendait d'ailleurs peu probable. L'évolution montra qu'il s'agissait d'un ictère catarrhal.

Chez Jacqueline S... (obs. XXVII), la survenue d'une maladie d'Osler ne posait pas le problème habituel de la rechute rhumatismale, car cette enfant était porteuse d'une cardiopathie congénitale et non acquise. Nous rapportons cependant cette observation pour l'intérêt général qu'elle présente. Les modifications électrophorétiques et leur évolution furent très caractéristiques : hausse élective des gamma-globulines, puis normalisation contemporaine de la guérison avec une remontée des albumines. Il fut observé à la période de stabilisation une augmentation du rapport A/G qui atteint 2 : elle était due à une baisse des fractions alpha$_1$, alpha$_2$ et bêta-globulines surtout, les gamma-globulines étant redevenues normales.

IV. — ÉLECTROPHORÉGRAMME AU COURS D'ÉTATS « FRONTIÈRES »

Une meilleure connaissance de la pathogénie, encore mystérieuse, de cette maladie et des faits d'observation courante tendent à faire entrevoir, entre la crise rhumatismale classique et l'angine streptococcique banale, toute une gamme d'états infectieux avec réaction allergique,

qui pourraient bien n'être que les étapes plus ou moins avancées d'un même processus.

Qui n'a été appelé, à la suite d'une simple rhino-pharyngite, pour un état de malaise avec douleurs erratiques, sans forte élévation thermique, devant lequel le diagnostic redouté de rhumatisme abarticulaire amène jusqu'aux investigations biologiques ? L'électrocardiogramme est normal, le fibrinogène augmenté parfois de quelques décigrammes, la vitesse de sédimentation globulaire accélérée, mais trop légèrement pour affirmer une crise. Le médecin est perplexe, la famille déçue par « tous ces examens qui ne servent à rien ». Le premier ordonne le repos, le second hâte le lever, et le plus souvent le malade guérit.

Plus averti, le médecin peut demander un électrophorégramme, la perturbation en être caractéristique (alpha$_2$ et gamma-globulines augmentées, albumines diminuées) et l'évolution tout aussi bénigne.

Telle fut l'observation de Marguerite W... (observation XXVIII).

Il serait intéressant de systématiser les électrophorégrammes au cours de ces réactions rhumatoïdes post-angineuses, au cours des glomérulo-néphrites et même des angines streptococciques banales.

Il est probable que les mêmes perturbations seraient souvent retrouvées; le test perdrait en spécificité, mais sa sensibilité demeure. Il est de règle, en biologie, que l'un aille à l'encontre de l'autre.

OBSERVATIONS

LÉGENDE

Nous nous permettons de donner les explications suivantes afin de faciliter l'interprétation de nos graphiques et la lecture de nos observations.

L'axe des abscisses représente les dates des différentes mesures.

Quatre systèmes d'ordonnées :

1° Le plus haut représente les températures vespérales de chaque jour.

2° Au-dessous, nous avons enregistré les variations du rapport de chaque fraction protéidique avec la valeur normale attribuée pour chacune :

$$\frac{\text{Taux p. 100 pour chaque élément du sérum pathologique (P)}}{\text{Taux p. 100 pour chaque élément d'un sérum normal (N)}}$$

Si P = N, nous aurons $\frac{P}{N} = 1$, ou bien $\frac{P}{N} = 100$ si nous multiplions par 100 la valeur de tous nos rapports, afin d'éviter les décimales.

3° Le poids de fibrinogène pour 1 litre de plasma a comme origine la valeur de 3 grammes par litre, prise comme axe de référence.

4° La variation de la vitesse de sédimentation globulaire

(V. S. G.) est exprimée par les différentes valeurs de l'indice de sédimentation de G. KATZ :

$$\text{Ind. séd.} = \frac{\frac{S_1 + S_2}{2}}{2}$$

S_1 : hauteur de chute des hématies après une heure; exprimée en millimètres:

S_2 : hauteur de chute des hématies après deux heures, exprimée en millimètres.

Nous lui avons attribué une zone normale pour les valeurs comprises entre 0 et 7,5 mm.

Les abréviations courantes ont été utilisées :

G : taux p. 100 des globulines totales;

A : taux p. 100 des albumines;

P. T. : poids en grammes de protéines totales p. 1.000 cm^3.

Au point de vue clinique, nous avons fréquemment utilisé les initiales suivantes :

S. D. : signes de début.
S. C. : signes cardiaques.
A. P. : antécédents personnels.
A. F. : antécédents familiaux.
S. G. : signes généraux.
S. A. : signes articulaires.

Les différentes fractions électrophorétiques ont été symbolisées par les courbes suivantes :

..... représente les albumines;
———— — la fraction alpha$_1$;
—·—·— — — alpha$_2$;
- - - - - - - - — — bêta$_1$ et bêta$_2$;
—+—+—+— — — gamma.

I. — ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS

A. — Rhumatisme articulaire aigu en début de crise

Observation I

Viviane C..., fille, huit ans.

Première crise le 30 décembre 1954.

S. D. : pneumopathie. S. C. : néant.

Traitement hormonal, puis salicylé, lente stabilisation.

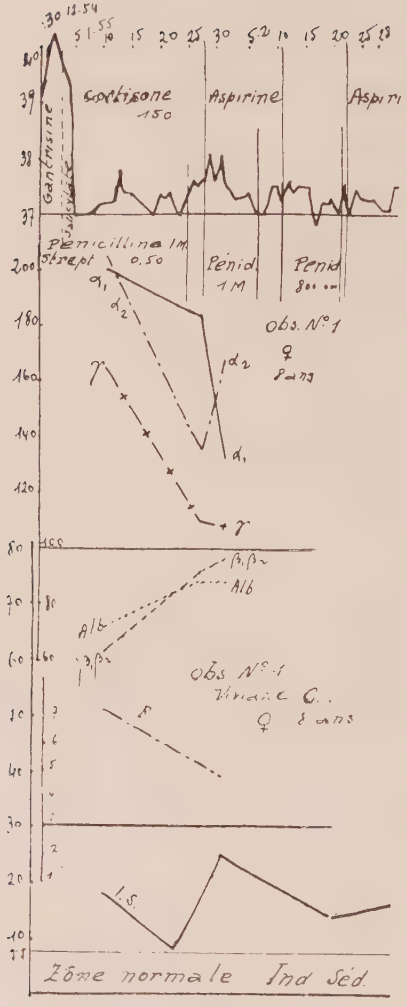
Les examens électrophorétiques n'ont été pratiqués qu'en début de crise. Nous les résumerons dans le tableau suivant, ainsi que les autres tests.

Dates....		11.1	24.1	28.1	1.2	21.2	5.3	16.3	9.4
P. T.....		68,5	»	65	62,5	»	»	»	»
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	0,72	»	0,88	0,88	»	»	»	»
	α_1	2,00	»	1,84	1,36	»	»	»	»
	α_2	2,05	»	1,36	1,67	»	»	»	»
	β	0,63	»	0,91	0,96	»	»	»	»
	γ	1,64	»	1,10	1,08	»	«	»	»
	G	»	»	»	1,19	»	»	»	»
	A/G	»	»	»	0,75	»	»	»	»
Ind. séd..		18	8	»	25	14	16,5	6	23,5
Fibrinog..		7,20	»	»	4,85	»	»	»	»

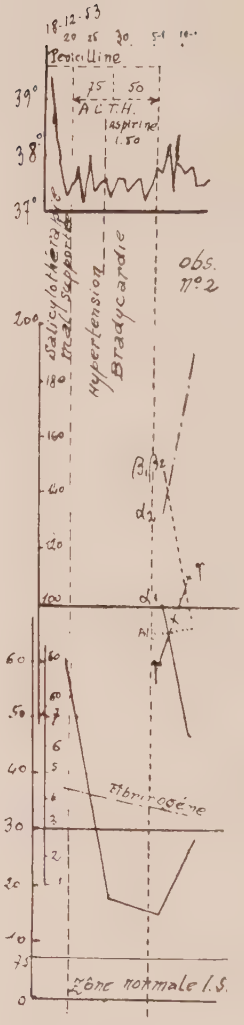
Observation I.

Alpha$_1$: très augmentée au départ, rapidement stabilisée, sans rapport avec la température.

Alpha$_2$: très élevée, baisse sous cortisone, puis remonte sous aspirine.



Observation I.



Observation II.

Bêta et albumine : basses au départ, puis se normalisent.

Gamma : très élevée (pneumopathie), se normalise vite.

En résumé : persistance après hormonothérapie d'une augmentation d'alpha$_2$, qui pouvait faire présager une stabilisation lente.

Les indices de V. S. G. pratiqués par la suite ont été : le 3 mai, 24,75; le 12 mai, 7; le 21 mai, 10,5; le 5 juin, 9,25; le 19 juin, 6,25.

Ils ont coïncidé avec un état subfébrile, malgré l'administration régulière d'un traitement d'entretien salicylé et pénicilliné.

Observation II

Patrick R..., garçon, six ans.

Entré le 18 décembre 1953. Sorti le 15 janvier 1954.

S. D. : desquamation (scarlatine). S. A. : membres inférieurs. S. C. : petit souffle systolique de pointe (?).

Evolution ultérieure inconnue, enfant repris par sa famille.

Dates		22.12	30.12	8.1	13.1
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	↓	»	0,9	0,92
	α_1	↑	»	1	0,54
	α_2	↑	»	1,33	1,9
	β	»	»	1,48	0,97
	γ	»	»	0,82	1,1
	G	»	»	1,16	1,15
	A/G	»	»	0,78	0,8
Ind. séd.		60,5	18	15,25	26,75
Fibrinog.		4,5	»	»	3,4
Thymol		19°	12°	»	»

Observation II.

1° Sous traitement hormonal, baisse de la température et de la V. S. G. Ce traitement, mal toléré, est diminué de dose,

complété par de l'aspirine, puis interrompu : remontée de la température et le la V. S. G., tandis que le fibrinogène diminue légèrement.

2° L'électrophorégramme présente :

Une baisse d'alpha$_1$ sans rapport avec la fièvre;

Bêta particulièrement élevée au départ;

Une augmentation d'alpha$_2$ et de gamma contemporaine de la petite reprise évolutive;

Des albumines subnormales.

Observation III

Claude B..., garçon, cinq ans.

Entré le 13 novembre 1953. Sorti le 19 décembre 1953.

A. P. : Cuti négative. Rien à signaler.

A. F. : rhumatisme articulaire aigu de la mère; onze frères et sœurs dont deux avec rhumatisme articulaire aigu plus cardiopathie.

S. D. : angine érythémato-pultacée une semaine auparavant.

S. G. : graves; syndrome pulmonaire à type de bronchopneumonie.

S. A. : généralisés. S. C. : endo-myocardite.

Traitement : ACTH, 100 mg, trente-deux jours, plus pénicilline, 1 million d'unités, quatorze jours. Ouabaïne, intraveineuse, sept jours. Nettoyage radiologique immédiat. Puis Gentisod.

Part stabilisé. Séquelle mitrale.

Tests biologiques.

L'électrophorégramme non chiffré, pratiqué dès le début (10 novembre 1953), a montré :

Une baisse des albumines;

Une augmentation d'alpha$_1$;

Une augmentation d'alpha$_2$;

Une baisse légère de bêta et de gamma globulines;

donc une image classique de début.

Au cours de la stabilisation : baisse de la V. S. G. et du fibrinogène (celui-ci était particulièrement élevé au départ,

7 g p. 1.000; syndrome pulmonaire surajouté); durant la baisse de ces deux tests, il persiste une fébricule.

Le 10 novembre 1953 : indice V. S. G., 73,75; fibrinogène, 7,2; Vernes-résorcine, 109°.

Le 8 décembre 1953 : indice V. S. G., 9.

Le 16 décembre 1953 : indice V. S. G., 7; fibrinogène, 3,20 p. 1.000.

Observation IV

Geneviève S..., fille, dix ans.

Entrée le 31 octobre 1953. Sortie le 15 décembre 1953.

A. P. : rougeole et coqueluche.

A. F. : quatre sœurs et frères.

S. D. : rhino-pharyngite.

S. G. : température à 38°8; pâleur; sueurs profuses.

S. A. : douleur, rougeur et gonflement discrets.

S. C. : atteinte myocardique légère.

Traitement : salicylate, 6 g, plus pénicilline, pendant trois jours. Puis traitement hormonal : ACTH, 100 mg plus 1 million d'unités de pénicilline, pendant quarante jours.

Stabilisation. Pas de séquelle.

Examens biologiques.

Le 31 octobre 1953 : V. S. G., 46,25.

Le 3 novembre 1953 : V. S. G., 98,5; fibrinogène, 7,5; Vernes-résorcine, 62°. L'électrophorégramme montrait, avec un taux de P. T. de 75 g p. 1.000 (globulines, 37 g; albumines, 38 g), une augmentation nette des fractions protéiques du sérum : alpha$_1$, alpha$_2$, gamma, globulines (plus légère des gamma), le rapport A/G étant égal à 1.

Le 27 novembre 1953 : V. S. G., 29,5.

Le 10 décembre 1953 : V. S. G., 18,25; fibrinogène, 3,6. L'électrophorégramme, encore non chiffré, montrait la persistance de l'augmentation d'alpha$_2$ et de gamma globulines.

Notons :

Le traitement salicylé initial n'a pas empêché l'accélération de la V. S. G.;

Une augmentation d'alpha$_2$ et gamma globulines au cours

des deux électrophorégrammes, l'augmentation d'alpha$_1$ du premier étant contemporaine de la fièvre;

Une baisse régulière de la température, de la V. S. G. et du fibrinogène au cours de la stabilisation hormonale.

Observation V

Francis C..., garçon, dix ans.

Entré le 11 août 1954. Sorti le 18 septembre 1954.

S. A. : multiples. S. C. : péricardite.

Traitement hormonal (ACTH, 100 mg, sept jours; puis cortisone, 150 mg, dix-neuf jours; sous pénicilline, 800.000 u.); puis salicylé (aspirine, 2,5 g).

Stabilisation sans séquelle.

Un seul électrophorégramme a été pratiqué. Au dixième jour d'évolution, la V. S. G. était déjà en voie de stabilisation (19-45; indice, 23,25) ainsi que le fibrinogène (4,20 g). Cet électrophorégramme montra les anomalies suivantes, tant sur le sérum que sur le plasma : baisse de l'albumine, augmentation d'alpha$_1$ et alpha$_2$ globulines qui sont très caractéristiques.

	SERUM P. T. = 63 g p. 1.000		Normaux	PLASMA P. T. = 70 g p. 1.000	
	Taux (p. 100)	Rapport P/N		Taux (p. 100)	Rapport P/N
Albumine	38	0,62	61 ± 2	36,6	0,60
Globuline alpha$_1$...	9,6	1,92	5 ± 2	8,6	1,72
— alpha$_2$..	13,1	1,74	7,5 ± 2	12,3	1,64
— bêta.....	12,9	1,03	12,5 ± 2	11,4	0,92
— gamma.	26,4	1,88	14 ± 2	»	»
Fibrinogène + gamma	»	»	»	31,1	2,24
Globulines taux global	62	1,59	39 ± 3	63,4	1,63
Rapport A/G.....	0,61	0,39	1,56	0,58	0,37

Observation V.

Observation VI

Roland C..., garçon, quatorze ans et demi.

A. P. : cinq crises antérieures; pas de séquelles cardiaques.

Crise actuelle : janvier 1955.

S. A. : discrets. S. C. : néant.

Electrophorégramme en début d'évolution, pour une température normale, une V. S. G. de 12-34 (indice, 14,5), un fibrinogène de 3,10 g, sous traitement par cortisone (150 mg, puis 200 mg) et pénicilline intramusculaire.

	P. T. = 70,5 g p. 1.000		
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	Normaux
Albumine	52,3	0,86	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	7,3	1,46	5 ± 2
— alpha$_2$	14,4	1,92	7,5 ± 2
— bêta	12,3	0,98	12,5 ± 2
— gamma	13,7	0,97	14 ± 2
Globulines taux global	47,7	1,23	39 ± 3
Rapport A/G	1,10	0,71	1,56

Observation VI.

Il traduit des perturbations très caractéristiques avec une grande sensibilité (*cf.* courbe photométrique des variations des densités optiques des taches protéiques colorées, ap. Titromatic Quéré, sérum n° 2.104, plasma n° 2.105).

Observation VII

Bernard M..., garçon, cinq ans.

Entré le 29 avril 1954. Sorti le 14 mai 1954.

A. P. : néant. S. A. : multiples. S. G. : graves. S. C. : endocardite.

Traitement hormonal (cortisone, 150 mg; pénicilline, 600.000 unités).

Stabilisation. Séquelle : insuffisance mitrale.

A l'entrée, le 4 mai 1954, pour une V. S. G. de 51-88 (indice, 47,5), un fibrinogène de 4,20 g, l'électrophorégramme montre les anomalies suivantes :

	P. T. = 70,5 g p. 1.000		
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	Normaux
Albumine	49,5	0,81	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	12,0	2,40	5 ± 2
— alpha$_2$	11,9	1,59	7,5 ± 2
— bêta	7,5	0,60	12,5 ± 2
— gamma	19,1	1,37	14 ± 2
— taux global	50,5	1,29	39 ± 3
Rapport A/G	0,98	0,63	1,56

Observation VII.

Diminution des albumines; augmentation très importante d'alpha$_1$, forte d'alpha$_2$, accentuée des gamma globulines.

L'enfant, amélioré, est repris par sa famille le 14 mai 1954 (le 13 mai : V. S. G., 3-11; indice, 4,25), mais avant la fin de l'évolution.

B. — Rhumatisme articulaire aigu en cours d'évolution

Observation VIII

Ben A..., garçon, quinze ans.

Entré le 6 novembre 1953. Sorti le 11 décembre 1953.

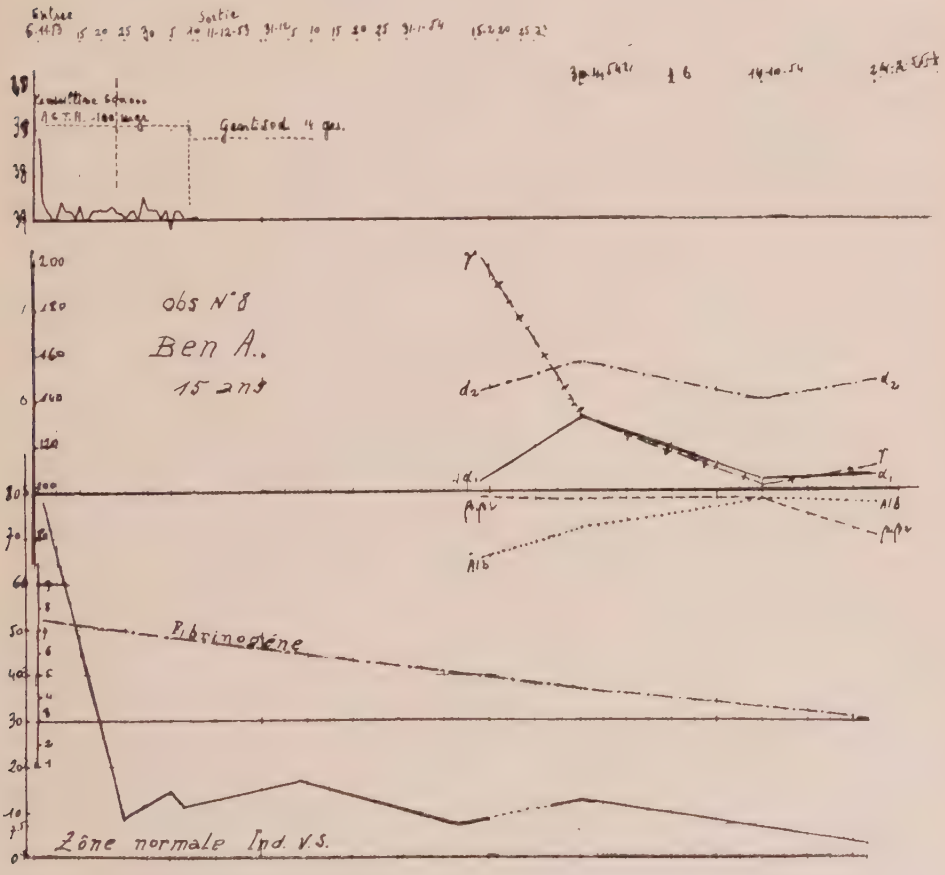
A. P. : angines à répétition; amygdalectomie à douze ans.

S. D. : angine blanche quinze jours auparavant.

S. A. : multiples. S. C. : endo-myopéricardite.

Traitement : hormonal (ACTH, 100 mg, plus pénicilline, trente-quatre jours), puis Gentisod, 14 g.

Stabilisation. Pas de séquelle.



Observation VIII.

Dates....	7.11	25.11	4.12	8.12	7.1	12.2	16.2	30.4	14.10	26.2
P. T.....	»	»	»	»	»	»	70,5	80	72,5	70
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	»	»	»	»	»	»	0,71	0,84	0,96	0,95
α_1	↑	»	»	»	»	»	1,04	1,32	1,04	1,06
α_2		»	»	»	»	»	1,42	1,57	1,40	1,44
β	»	»	»	»	»	»	0,97	0,96	0,96	0,80
γ	»	»	»	»	»	»	2,03	1,33	1,01	1,05
G	»	»	»	»	»	»	1,45	1,26	1,07	1,07
S/G	»	»	»	»	»	»	0,49	0,67	0,90	0,88
Ind. séd..	78	9	14,25	10,75	16,5	7,75	»	12,5	»	3,5
Fibrinog..	7,5	»	»	»	»	»	»	4,40	»	3
Vernes...	68	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Observation VIII.

Evolution.

Au cours de la stabilisation, baisse brutale puis progressive de la température et de la V. S. G.; baisse du fibrinogène.

L'électrophorégramme chiffré montre une persistance des perturbations à la phase de stabilisation, trois mois après la crise : albumines diminuées, alpha$_2$ globulines augmentées.

Quinze mois et demi après la crise, les fractions se sont normalisées, à l'exception d'alpha$_2$ toujours augmentée, sans signes cliniques d'évolutivité.

Observation IX

Bernard L..., garçon, dix ans.

Entré le 24 janvier 1954. Sorti le 27 novembre 1954.

A. P. : première crise en 1947; séquelle mitro-aortique mal tolérée.

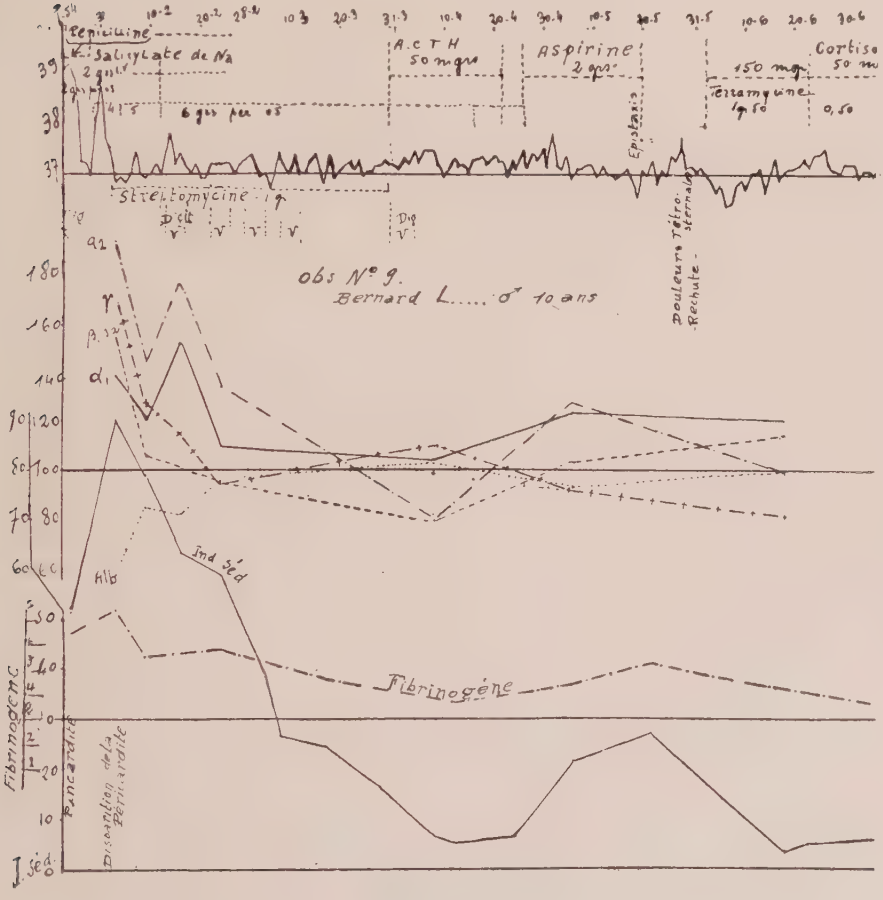
S. D. : petits signes articulaires méconnus; impétigo.

S. C. : pancardite deux mois plus tard avec hémoculture + au staphylocoque doré : Osler (?).

Régression rapide de la péricardite. Stabilisation. Séquelles : insuffisance aortique ancienne; maladie mitrale (insuffisance mitrale plus rétrécissement mitral).

Evolution.

1° La V. S. G. et le fibrinogène ont diminué sous traitement salicylé intraveineux, puis hormonal interrompu au vingtième jour. Petite reprise sous aspirine. Stabilisation par une nouvelle cure de cortisone.



Observation IX.

Dates....	25.1	3,2	9.2	16.2	24.2	5.3	8.3	17.3	29.3	8.4	12.4	24.4	6.5	22.5	2.6	18.6	23.6	9.7	16.7	22.7	6.8
P. T.....	»	70,5	78	69	70,5	»	»	»	»	»	»	»	74	»	»	70	»	»	»	»	»
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	»	0,58	0,85	0,82	0,97	»	»	»	»	1,02	»	»	0,96	»	»	1.00	»	»	»	»	»
α_1	»	1,4	1,2	1,52	1,10	»	»	»	»	1,04	»	»	1,22	»	»	1,20	»	»	»	»	»
α_2	»	1,93	1,43	1,77	1,36	»	»	»	»	0,80	»	»	1,27	»	»	0,99	»	»	»	»	»
β	»	1,56	1,06	1,01	0,96	»	»	»	»	0,80	»	»	1,03	»	»	1,15	»	»	»	»	»
γ	»	1,68	1,28	1,16	0,95	»	»	»	»	1,10	»	»	0,93	»	»	0,81	»	»	»	»	»
G	»	1,65	1,23	1,28	1,05	»	»	»	»	»	»	»	1,06	»	»	1,09	»	»	»	»	»
S/G	»	0,36	0,69	0,64	0,93	»	»	»	»	»	»	»	0,90	»	»	1,00	»	»	»	»	»
Ind. séd..	51,25	90	79	63,75	58,75	38,5	26,25	24,5	16,75	7	5,5	6,25	21,25	27,5	»	3,75	4,5	5,75	1,75	12	21,25
Fibrinog..	6,40	7,40	5,60	»	5,80	»	»	4,75	»	»	3,7	»	4,4	5,2	4,8	»	»	3,4	3	3,4	»

OBSERVATION IX.

L'évolution de l'électrophorégramme a montré :

2° Les alpha$_1$ globulines ont suivi, dans l'ensemble, la courbe d'évolutivité, mais ne sont pas stabilisées sous cortisone. Elles sont sans rapport avec la température.

3° La fraction alpha$_2$ a très fidèlement suivi la courbe d'évolutivité, avec plus de sensibilité que la V. S. G. Dans l'ensemble, baisse sous salicylate et cortisone, remontée sous aspirine, baisse sous cortisone.

Mais tout à fait en début d'évolution, on note que, lors du passage du salicylate intraveineux au salicylate *per os,* alors que la V. S. G. restait en plateau, alpha$_1$ et alpha$_2$ ont remonté transitoirement.

4° La fraction bêta était élevée sous salicylate intraveineux (foie ?).

5° Gamma était très élevée au départ; mais elle a été tôt stabilisée, ce qui permit d'écarter le diagnostic de surinfection oslérienne et d'entreprendre un traitement hormonal.

6° Les albumines, basses au départ, ont été normales en fin d'évolution.

Observation X

Pierrette C..., fille, douze ans et demi.

Entrée le 31 octobre 1953. Sortie le 17 mars 1954.

A. P. : pas de crise antérieure.

A. F. : père éthylique hospitalisé; milieu familial défectueux; huit frères et sœurs.

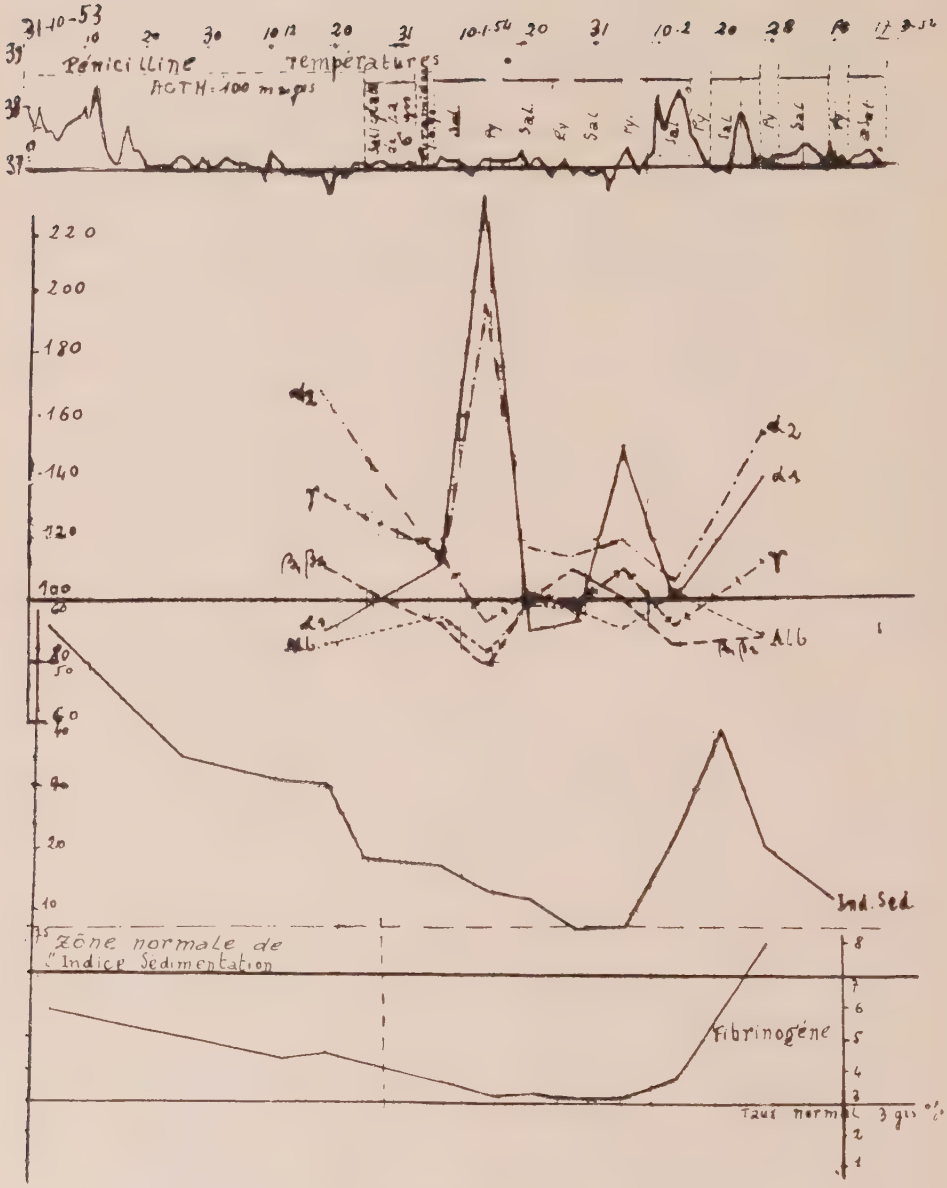
S. D. : angine rouge. S. A. : discrets. S. C. : endocardite; maladie mitrale probable.

1° Les gamma globulines, après la chute de la température, ont baissé en même temps que la V. S. G. et le taux de fibrinogène; remontée de ces quatre éléments lors de la petite reprise évolutive de fin février.

2° Les bêta globulines sont restées au voisinage de la normale.

3° Les alpha globulines ont fluctué beaucoup; leur taux n'a de rapport ni avec l'état clinique (en particulier, la fièvre), ni avec les autres signes biologiques.

Alpha$_2$ était élevée : au début de l'évolution, au moment



Observation X.

de la petite rechute, après le passage du traitement hormonal au traitement salicylé.

4° Les albumines étaient, dans l'ensemble, subnormales; elles représentent, en courbe plus aplatie, le « miroir » de la variation d'alpha$_2$ globulines. Ces courbes traduiraient ainsi, peut-être, un balancement biochimique, le catabolisme de l'un étant nécessaire à l'anabolisme de l'autre.

Dates....		14.11	25.11	11.12	18.12	24.12	6.1	13.1	20.1	27.1	4.2	12.2	19.2	26.2	8.3
P. T.....		»	»	»	78	»	83,5	70,5	78	74	72,5	63	»	67	»
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	»	»	»	0,83	»	0,95	0,83	0,99	0,97	0,91	1,04	»	0,89	»
	α_1	↑	»	»	0,90	»	1,12	2,3	0,90	0,93	1,5	1	»	1,40	»
	α_2		»	»	1,67	»	1,12	1,97	1,18	1,16	1,2	1,06	»	1,56	»
	β	»	»	»	1,11	»	0,93	0,79	0,99	1,1	1	0,86	»	0,88	»
	γ	»	»	»	1,35	»	1,15	0,96	1,02	0,99	1,1	0,93	»	1,13	»
	G	»	»	»	1,28	»	1,06	1,25	1,03	1,05	1,14	0,94	»	1,19	»
	S/G	»	»	»	0,64	»	0,87	0,66	0,97	0,93	0,80	1,10	»	0,75	»
Ind. séd..		55,25	34,5	31	30,5	18,25	17,5	13,75	12	7,25	8	22,75	39,25	20,25	12,75
Fibrinog..		5,9	»	4,4	4,6	»	3,85	3,2	3,3	3,22	2,62	3,80	5,60	8	»

Observation X.

Observation XI

Lucette S..., fille, douze ans.

A. P. : première crise à huit ans, séquelle insuffisance mitrale.

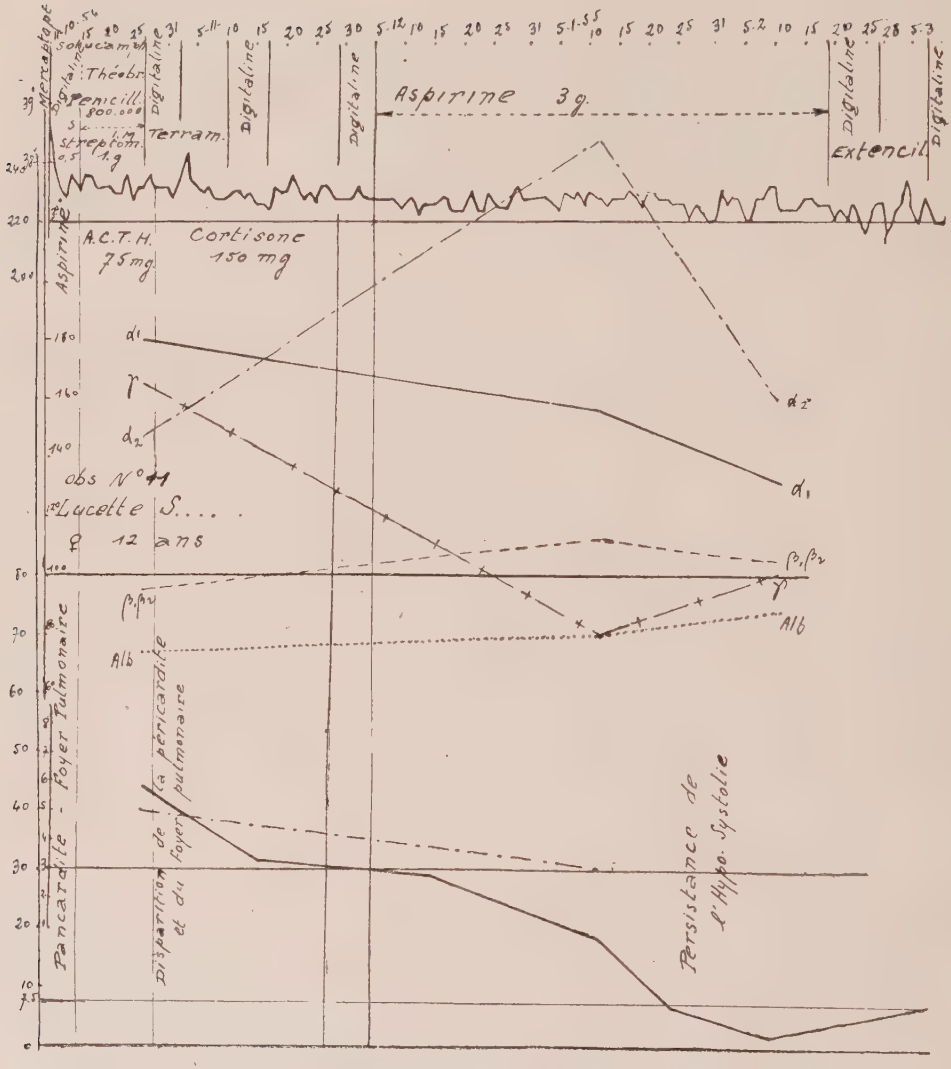
Crise actuelle : rechute septembre 1954.

S. D. : angine. S. A. : absents. S. C. : pancardite.

S. P. : pneumopathie.

Evolution : régression rapide de la péricardite et du foyer pulmonaire et régression très lente de l'insuffisance cardiaque.

A la sortie, après hormono puis salicylothérapie, stabilisa-



OBSERVATION XI.

tion évolutive, compensation fonctionnelle; mais gros délabrement cardiaque : valvulite mitro-aortique, gros cœur.

Au cours de la stabilisation, baisse du fibrinogène et de la V. S. G.

Dates....		27.10	Plas.	16.11	15.12	12.1	25.1	11.2	11.3
P. T.....		63,5	68,5	»	»	»	»	»	»
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	0,74	0,71	»	»	0,80	»	0,88	»
	α_1	1,80	1,38	»	»	1,56	»	1,32	»
	α_2	1,47	1,55	»	»	2,37	»	1,60	»
	β	0,95	1,04	»	»	1,12	»	1,05	»
	γ	1,65	1,82	»	»	0,80	»	1	»
	G	1,42	1,46	»	»	»	»	»	»
	S/G	0,52	0,48	»	»	»	»	»	»
Ind. séd..		44	»	31,5	29	19	7	2	7,75
Fibrinog..		5	»	»	»	3	»	»	»

Observation XI.

Alpha$_1$: sans rapport avec la température; très élevée au départ, a baissé quelque peu.

Alpha$_2$: élevée au départ, a atteint une valeur considérable après passage de la cortisone à l'aspirine, puis est redescendue tout en restant très élevée.

Gamma : élevée au départ (pneumopathie ?), s'est normalisée par la suite.

Les bêta sont restées au voisinage de la normale et les albumines un peu au-dessous.

En résumé : persistance d'une augmentation d'alpha$_2$, alors que la V. S. G. était redevenue normale. L'évolution ultérieure montrera que la stabilisation n'était pas parfaite.

Observation XII

Henry B..., garçon, treize ans.

Entré le 15 décembre 1953. Sorti le 14 février 1954.

S. D. : angine, crise polyarticulaire non traitée. Reprise évolutive trois semaines plus tard avec :

S. G. : alarmants; S. A. : multiples; S. C. : endo-myocardite.

Traitement : hormono-salicylé. Stabilisation.

Séquelles : insuffisance mitrale.

Dates....		16.12	21.12	28.12	4.1	13.1	23.1	2.2	9.2
P. T.....		»	«	»	»	67	66,5	»	63,2
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	»	»	»	»	0,92	1,01	»	0,97
	α_1	»	»	»	»	1,66	1,06	»	1,24
	α_2	»	»	»	»	1,93	0,88	»	1,13
	β	»	»	»	»	0,76	0,97	»	0,96
	γ	»	»	»	»	0,92	1,04	»	1,00
	G	»	»	»	»	1,16	0,97	»	1,04
	S/G	»	»	»	»	0,79	1,07	»	0,94
Ind. séd..		»	46	9	4	39,25	19,25	2	9
Fibrinog..		7,9	»	»	»	6,2	4	»	2,4

Observation XII.

Evolution.

Baisse progressive du fibrinogène, très élevé au départ.

Chute de la V. S. G. sous ACTH, remontée après interruption, baisse sous salicylés.

L'électrophorégramme, pratiqué seulement au moment de l'institution des salicylés, a montré :

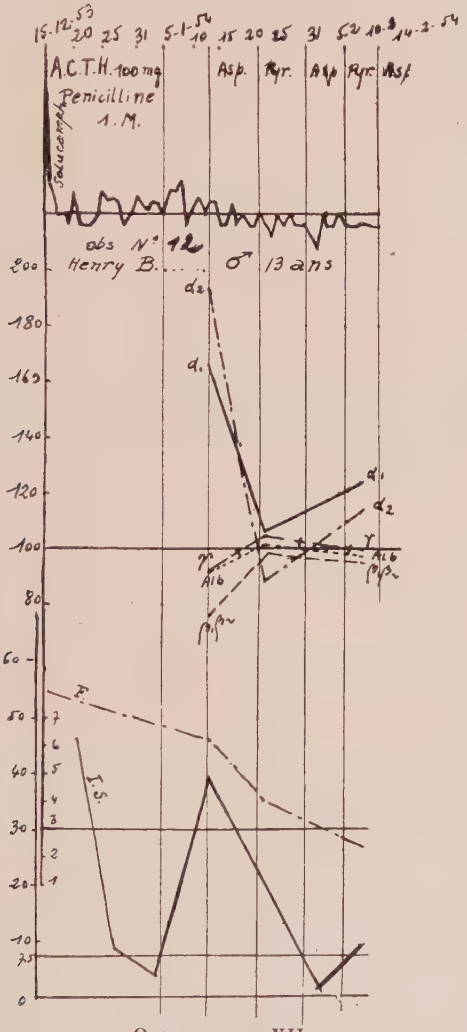
Une fraction alpha$_1$ élevée, sans rapport avec la température;

Une fraction alpha$_2$ très élevée;

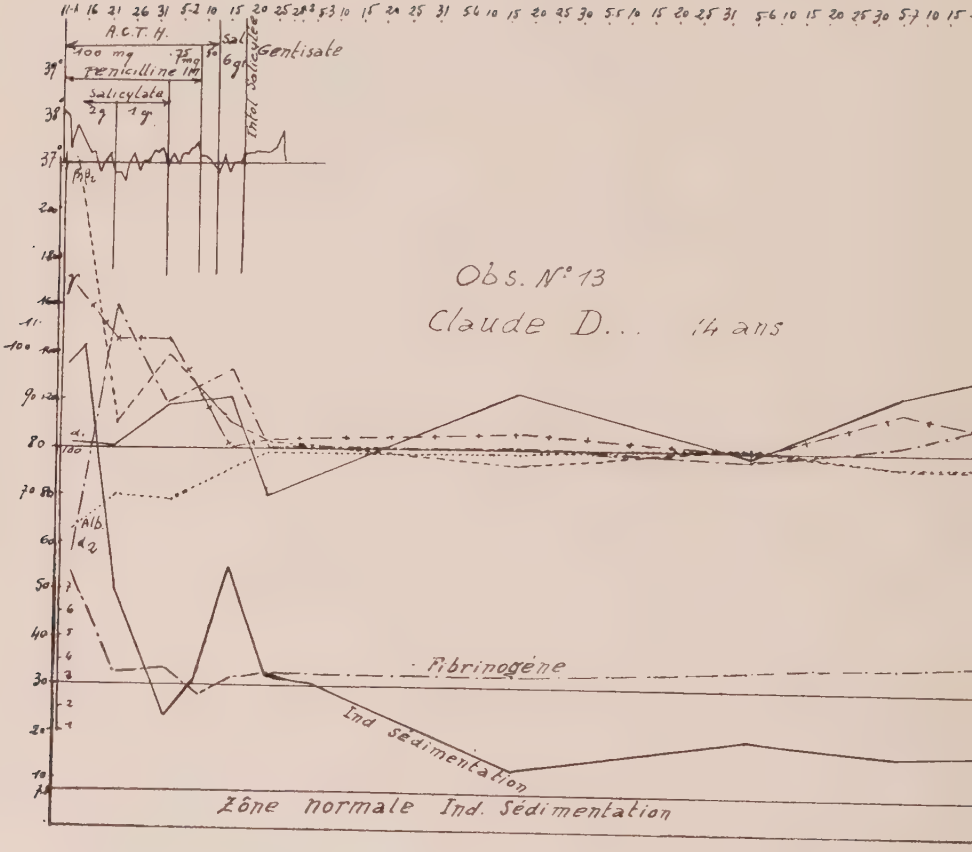
Les fractions gamma et albumines subnormales;

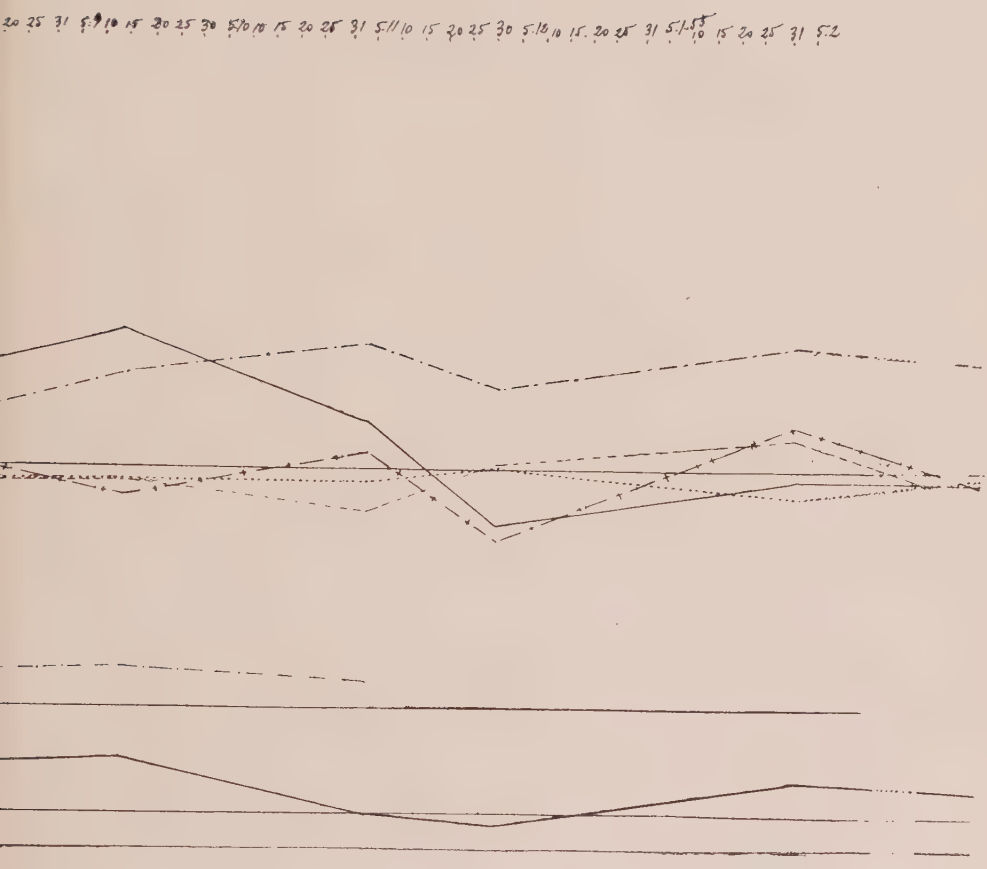
La fraction bêta un peu basse.

Dans l'ensemble, normalisation rapide, puis légère remontée des alpha à la sortie, contemporaine d'une petite remontée de la V. S. G. dans les limites de la normale. Un électrophorégramme sous hormones aurait été intéressant.



Observation XII.


A.C.T.H.
100 mg
75 mg
Pénicilline 1M
Salicylate
2 g
1 g
Sal
6 g
Gentisale
Extrait Solrézène
Obs. N° 13
Claude D... 14 ans
Alb
Fibrinogène
Ind sédimentation
Zône normale Ind. Sédimentation



II.

Observation XIII

Claude D..., garçon, quatorze ans.

Entré le 11 janvier 1954. Sorti le 27 février 1954.

S. D. : angine en novembre (un mois avant) ; infection intestinale (quelques jours auparavant).

S. A. : discrets, membres inférieurs; puis temporo-maxillaires et torticolis.

S. C. : endocardite.

Traitement : ACTH, puis salicylate mal toléré; passage au gentisate.

Exeat : encore évolutif avec grosse lésion mitro-aortique.

Evolution.

1° Le fibrinogène a baissé très vite.

2° La V. S. G. a cédé brutalement à l'ACTH, a remonté aussitôt après son interruption, puis a diminué lentement sous gentisate; elle était mal stabilisée à la sortie.

3° La fraction $alpha_1$ ne suit pas la température et ne correspond pas à la V. S. G.

4° La fraction $alpha_2$, dans l'ensemble, a diminué sous hormone puis a remonté progressivement sous gentisate, pour atteindre un taux très élevé à la sortie. Notons qu'il s'agit d'un rhumatisme cardiaque évolutif qui ne se stabilisera pas avant de longs mois.

Nous pensons ne pas devoir retenir le premier dosage d'$alpha_2$ qui correspond à des bêta très augmentées; ces deux fractions migrant électrophorétiquement en des points très proches, une forte augmentation de l'un peut masquer la modification de l'autre.

5° Les bêta globulines, dans l'ensemble, sont subnormales, à l'exception du clocher du début (acétonurie ?).

6° La fraction gamma diminue sous hormone, puis se stabilise.

7° Les albumines, subnormales au début, sont dans l'ensemble inversement proportionnelles à la fraction gamma.

Dates....	12.1	13.1	14.1	16.1	23.1	3.2	10.2	16.2	23.2	24.2	6.3	17.4	5.6	6.7	14.9	4.11	1.12	1.2	7.7
P. T.....	»	»	89	»	81,5	76	»	67	»	68,5	»	73	77,5	72,5	63,5	74	80	79,5	»
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	Recherche strepto. dans exsudat pharyngé : négative.	»	0,65	»	0,8	0,78	»	0,91	»	0,98	»	0,98	1,01	0,94	0,94	0,95	1,00	0,88	0,98
α_1		»	1,02	»	1,01	1,18	»	1,22	»	0,80	»	1,24	0,98	1,24	1,58	1,20	0,76	0,96	0,96
α_2		»	0,56	»	1,59	1,19	»	1,33	»	1,00	»	1,00	0,97	1,02	1,39	1,52	1,34	1,52	1,46
β		»	2,22	»	1,11	1,39	»	1,11	»	1,03	»	0,94	1,01	0,94	0,95	0,82	1,02	1,13	0,88
γ		»	1,68	»	1,46	1,46	»	1	»	1,03	»	1,07	0,99	1,17	0,88	1,07	0,90	1,18	0,95
G		»	1,56	»	1,32	1,35	»	1,13	»	1,02	»	1,03	0,99	1,06	1,09	1,09	1,00	1,20	1,03
S/G		»	0,42	»	0,61	0,58	»	0,81	»	0,96	»	0,94	1,01	0,89	0,87	0,87	1,00	0,73	0,94
Ind. séd..		97,75	»	101,5	50,5	22,75	33	55	»	32,25	31	12,75	19,75	16,75	19,25	7,25	5	14,75	12,5
Fibrinog..		»	7,8	»	3,6	3,65	2,6	3,25	»	3,55	»	3,5	3,8	4	4,6	4	»	»	»
R. A.....		»	»	»	»	»	»	»	55,5	«	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Observation XIII.

Observation XIV

Marc D..., garçon, dix ans.

Premier épisode.

Entré le 17 septembre 1952. Sorti le 2 mars 1953.
Pas d'angine préalable. S. A. : discrets. S. C. : petit souffle systolique.
Traitement : hormono-salicylé. Stabilisation.
Pas de séquelle cardiaque.

Deuxième épisode (un an plus tard).

Entré le 30 mars 1954. Sorti le 3 août 1954.
S. A. : discrets. S. C. : petit souffle systolique.
Traitement : hormonal, puis salicylé.
Stabilisation. Pas de séquelle.

Troisième épisode (neuf mois plus tard).

Entré le 23 mai 1955.
Chorée à la suite d'une parotidite ourlienne.
S. C. : petit souffle systolique.
Traitement : hormonal. Stabilisation en cours.

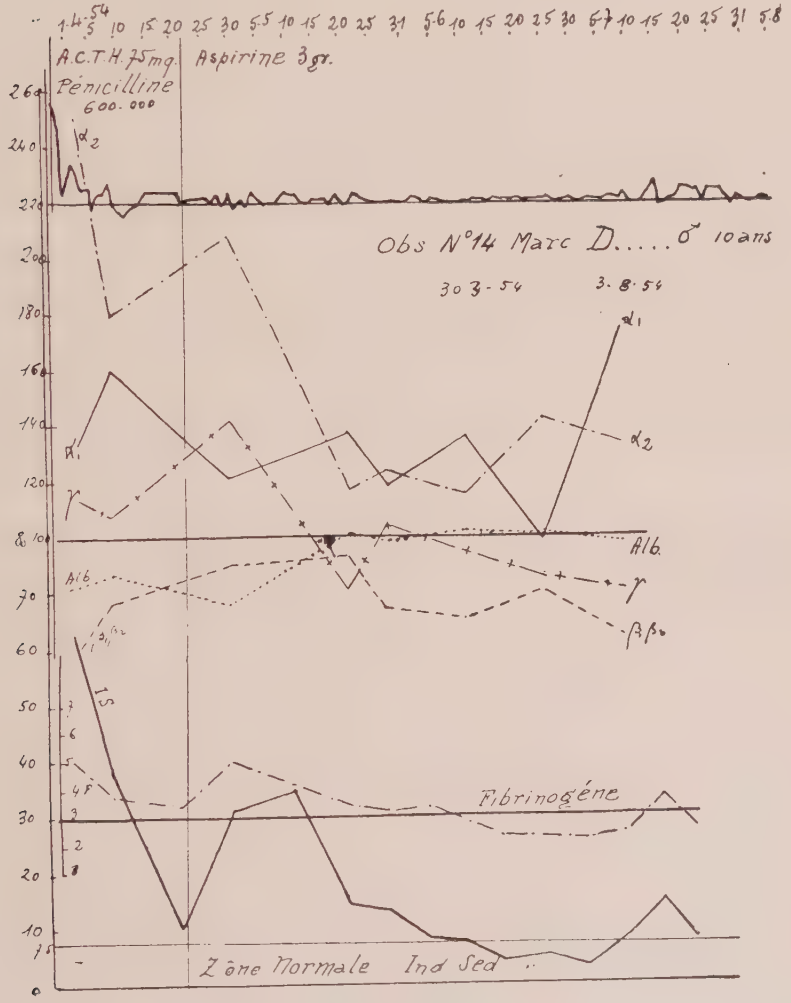
Evolution.

Au cours de la deuxième période :
1° La V. S. G. et le fibrinogène ont suivi des courbes d'évolution à peu près semblables, la V. S. G. baissant fortement sous l'influence du traitement hormonal; puis, après le passage aux salicylés, remontée semblable des deux tests.
2° L'électrophorégramme a montré :
Une évolution d'alpha$_1$ sans rapport avec la température; sa remontée, si sensible à la sortie, ne peut s'expliquer qu'en pensant à une interférence avec la fraction alpha$_2$ qui est demeurée élevée.
La fraction alpha$_2$, très élevée au départ, a baissé sensiblement sous l'influence du traitement hormonal et est remontée lors du passage aux salicylés. Cette fraction, encore un peu

élevée à la fin du deuxième épisode, semble encore nettement augmentée le 2 juin 1955 au cours de la troisième période.

La fraction gamma a suivi la remontée d'alpha$_2$ lors du passage de l'ACTH à l'aspirine; puis elle est restée subnormale jusqu'à la sortie. L'électrophorégramme non chiffré de la troisième période la signale sensiblement augmentée.

Les fractions bêta globulines et albumines sont restées subnormales.



Observation XIV.

Dates....	3.4	9.4	21.4	30.4	11.5	18.5	21.5	28.5	4.6	11.6 Sér.	11.6 Plas.	18.6	25.6	2.7	9.7	16.7	22.7
P. T.....	74	58,5	»	75	»	»	75	63	»	70,5	71	»	63	»	62	»	»
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	0,83	0,87	»	0,77	»	»	1,01	0,99	»	1,02	0,90	»	1,01	»	0,98	»	»
α_1	1,34	1,60	»	1,22	»	»	1,38	1,20	»	1,36	1,60	»	1	»	1,74	»	»
α_2	2,50	1,81	»	2,08	»	»	1,17	1,24	»	1,16	0,88	»	1,42	»	1,34	»	»
β	0,60	0,77	»	0,90	»	»	0,93	0,75	»	0,71	0,88	»	0,80	»	0,65	»	»
γ	1,14	1,08	»	1,42	»	»	0,82	1,04	»	0,95	1,38	»	0,87	»	0,92	»	»
G	1,25	1,19	»	1,35	»	»	0,99	1,01	»	0,97	1,15	»	0,97	»	1,02	»	»
S/G	0,65	0,73	»	0,57	»	»	1,01	0,99	»	1,06	0,79	»	1,04	»	0,96	»	»
Ind. séd..	63	37,5	11	31,75	35	»	14,75	13,5	8,75	8	»	4,5	5,25	3,75	8,5	15	8,5
Fibrinog..	5	3,8	3,4	5	»	»	3,4	3,2	3,3	2,8	»	2,3	»	2,20	2,4	3,8	2,6
R. A.....	»	»	»	»	»	42,9	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Observation XIV.

Au cours de la troisième période, les analyses ont donné les résultats suivants :

Le 21 avril 1955 : ind. V. S. G., 70,75; fibrinogène, 5 g p. 1.000.

Le 25 mai 1955 : ind. V. S. G., 14,25; fibrinogène, 3,50 g p. 1.000.

Le 2 juin 1955 : ind. V. S. G., 9. L'électrophorégramme non chiffré indique :

Alpha$_1$ légèrement augmentée;

Alpha$_2$ fortement augmentée;

Bêta normale;

Gamma sensiblement augmentée.

Le 8 juin 1955 : ind. V. S. G., 4.

Observation XV

Jean-Michel P..., garçon, sept ans.

Entré le 11 mai 1954. Sorti le 17 juillet 1954.

S. D. : angine. S. A. : discrets. S. C. endo-myocardite. Signe particulier : foyer de condensation pulmonaire avec image radiologique cotonneuse.

Traitement : salicylate très mal supporté (acidose); puis cortisone, 150 g, un mois; puis aspirine, 2 g, dix jours, et pyramidon, 0,90 g, cinq jours, en alternant.

A la sortie : disparition des signes fonctionnels et persistance du souffle systolique de pointe. En voie de stabilisation.

Evolution.

Etat subfébrile continu. La V. S. G. cède aux hormones, remonte passagèrement sous salicylés, puis se stabilise.

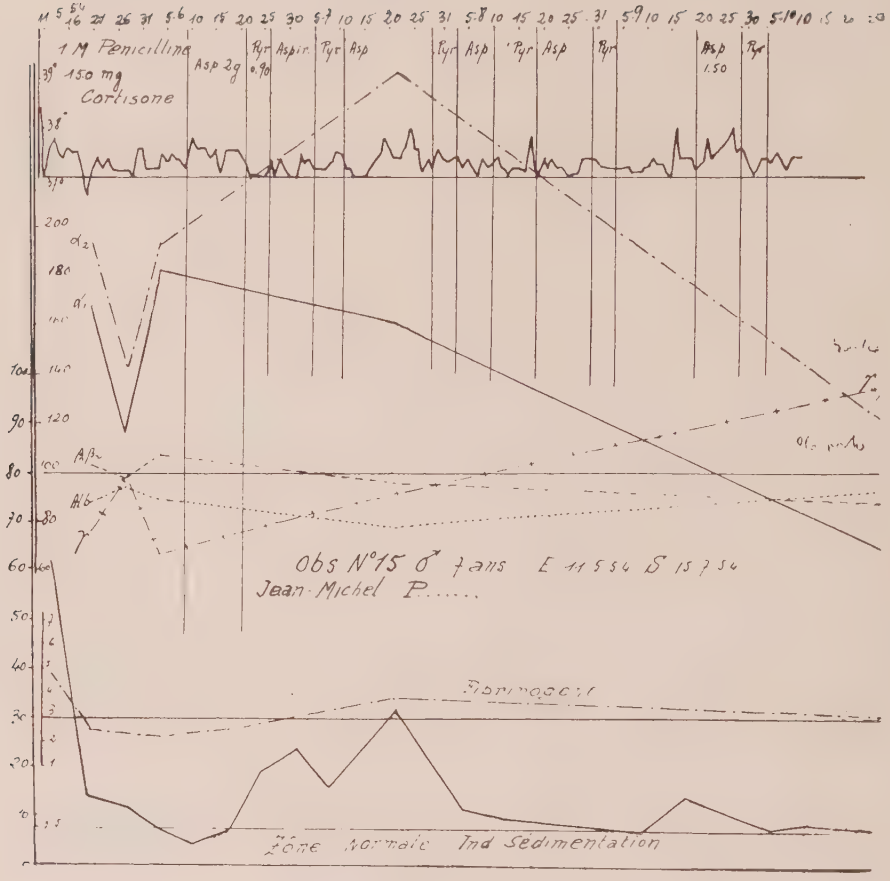
Le fibrinogène paraît s'être stabilisé très vite.

L'électrophorégramme montre :

Les fractions alpha$_1$ et alpha$_2$, très élevées au départ, cèdent sous cortisone en même temps que la V. S. G., puis remontent très rapidement, semblant annoncer la reprise de la V. S. G. sous salicylés. La fraction alpha$_2$ atteint alors une valeur considérable. A la période de stabilisation, persistance d'un taux élevé.

Les fractions albumines et bêta globulines sont restées au voisinage de la normale.

La fraction gamma, basse au départ, a remonté progressivement au cours de la stabilisation.



Observation XV.

Dates....	13.5	21.5	28.5	4.6	11.6	18.6	25.6	2.7	9.7	22.7	5.8	13,8	10.9	19.9	6.10	14.10	28.10
P. T.....	»	67	66,5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	74
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	»	0,88	0,94	0,89	»	»	»	»	»	0,78	»	»	»	»	»	»	0,93
α_1	»	1,68	1,16	1,82	»	»	»	»	»	1,6	»	»	»	»	»	»	0,70
α_2	»	1,94	1,43	1,93	»	»	»	»	»	2,62	»	»	»	»	»	»	1,22
β	»	1,03	0,98	1,07	»	»	»	»	»	0,96	»	»	»	»	»	»	0,88
γ	»	0,76	0,98	0,67	»	»	»	»	»	0,91	»	»	»	»	»	»	1,35
G	»	1,19	1,09	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1,09
S/G	»	0,74	0,87	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Ind. séd..	62	14	12	75	4	6,75	19,25	24	16	31,5	11,25	9,75	7,5	14	8	8,6	8
Fibrinog..	4,8	2,5	2,4	2,2	»	2,5	»	»	3,3	3,80	»	»	»	»	»	»	3
Rés. alc..	33 v.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

OBSERVATION XV.

Observation XVI

Alain T..., garçon.

Première phase (chorée).

Entré le 3 février 1951. Sorti le 28 février 1951.

S. D. : arthralgie.

Traitement : gentisate, 8 g, plus Gardénal.

Le 6 février 1951 : ind. V. S. G., 19,5.

Le 9 février 1951 : ind. V. S. G., 29,5; Vernes-résorcine, 38°.

Le 22 février 1951 : ind. V. S. G., 10,5.

Le 28 février 1951 : ind. V. S. G., 14.

Evolution : sous gentisate, remontée puis baisse de la V. S. G., dans l'ensemble discrètement accélérée. Fébricule persistante.

Deuxième phase (crise rhumatismale).

Entré le 26 juin 1953. Sorti le 19 juillet 1953.

S. D. : signes articulaires discrets. S. C. : endocardite mitro-aortique. Rhumatisme articulaire aigu en voie de stabilisation, séquelles mitro-aortiques.

Le 30 juin 1953 : fibrinogène, 6 g p. 1.000. L'électrophorégramme non chiffré montre :

Augmentation des $alpha_1$, $alpha_2$ et gamma globulines;

Bêta globulines normales;

Baisse des albumines.

Le 6 juillet 1953 : ind. V. S. G., 40,25

Le 16 juillet 1953 : ind. V. S. G., 15,5; fibrinogène, 3,6.

Le 30 juillet 1953 : ind. V. S. G. : 23,5; fibrinogène, 4.

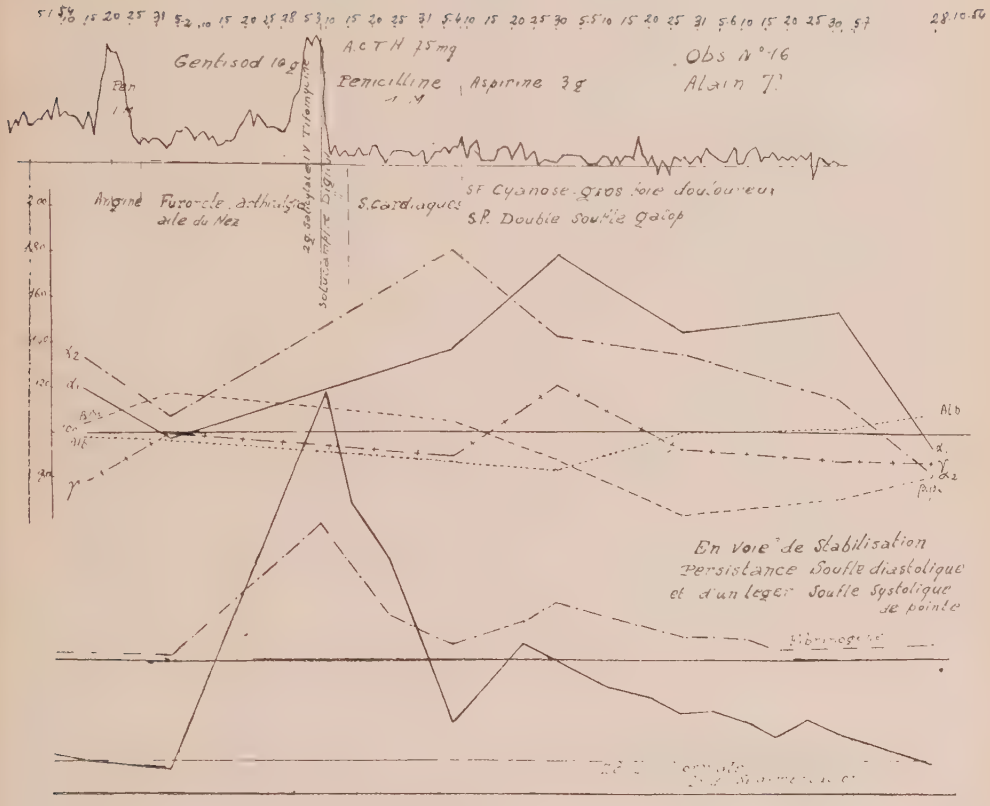
Traitement : jusqu'au 12 août 1953, ACTH, 60 mg, puis 30 mg, puis 60 mg, plus pénicilline, puis terramycine. Salicylate jusqu'au 16 octobre 1953, puis Gentisod, 10 g.

Le 4 août 1953, l'électrophorégramme montre encore une augmentation des fractions $alpha_1$, $alpha_2$ et gamma globulines. Vernes, 30°.

Le 11 août 1953 : ind. V. S. G., 8.

Le 20 août 1953 : ind. V. S. G., 11.

Le 8 septembre 1953 : ind. V. S. G., 19,5.



Observation XVI.

Evolution : température persistante qui tend à remonter sous Gentisod. Normalisation du fibrinogène. Stabilisation de la V. S. G.; mais fluctuation à l'occasion du changement de thérapeutique : diminution des doses d'ACTH, passage au salicylate puis au gentisate. Formule électrophorétique classique au départ.

Troisième phase (rechute sous gentisate).

Depuis le 18 juillet 1953, à l'Hôpital suburbain du Bouscat.

Premier épisode : angine. Forte température, V. S. G. et fibrinogène normaux. Les fractions alpha$_1$ et alpha$_2$, élevées, vont se normaliser en quelques jours.

Dates....	1.10	28.10	27.11	15.12	15.1	4.2	10.3	16.3	24.3	31.3	7.4	23.4	30.4	11.5	21.5	28.5	4.6	11.6	18.6	25.6	2.7	28.10
P. T.....	»	»	»	»	72,5	72,5	»	»	»	»	66	»	76	»	»	73,5	»	»	»	»	»	»
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	»	»	»	»	0,98	0,97	»	»	»	»	0,88	»	0,85	»	»	1,01	»	»	»	»	1,02	1,09
α_1	»	»	»	»	1,20	0,98	»	»	»	»	1,38	»	1,80	»	»	1,46	»	»	»	»	1,54	0,94
α_2	»	»	»	»	1,33	1,08	»	»	»	»	1,82	»	1,44	»	»	1,36	»	»	»	»	1,16	0,82
β	»	»	»	»	1,04	1,18	»	»	»	»	1,06	»	0,90	»	»	0,65	»	»	»	»	0,71	0,81
γ	»	»	»	»	0,78	1	»	»	»	»	0,91	»	1,23	»	»	0,94	»	»	»	»	0,88	0,87
G	»	»	»	»	1,03	1,03	»	»	»	»	1,19	»	1,24	»	»	0,99	»	»	»	»	»	»
A/G	»	»	»	»	0,97	0,94	»	»	»	»	0,73	»	0,69	»	»	1,02	»	»	»	»	»	»
Ind. séd..	11	10	12	13,75	7,25	5,75	89.5	64,25	52,25	35,5	15,5	33,5	29,5	24	21,75	18	18,25	16,5	12,75	16,25	13,25	6,25
Fibrinog..	»	»	»	»	3,2	3,4	»	»	»	»	3,7	4,6	5,5	»	»	4	4	3,9	3,4	»	3,4	3,6
Rés. alc..	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	55,60	»	»	»	»	»	»	»	»

OBSERVATION XVI.

Deuxième épisode : furoncle à l'aile du nez. Nouvelle crise rhumatismale. Montée parallèle de la température, de la V. S. G., du fibrinogène, des fractions $alpha_1$ et $alpha_2$.

Traitement par l'ACTH : température, V. S. G. et fibrinogène cèdent. Les fractions $alpha_1$ et $alpha_2$ continuent d'augmenter.

Passage à l'aspirine : remontée transitoire de la V. S. G. et du fibrinogène, des gamma et des $alpha_1$ (sans rapport avec la température). Les $alpha_2$ commencent à descendre. A la sortie, normalisation de toutes les fractions.

Les gamma ont suivi, avec la V. S. G., l'influence de la thérapeutique.

Les alpha sont restées indépendantes de la thérapetique : elles ont augmenté sous hormone et sont descendues tardivement; elles seraient donc plus sensibles.

L'étude de l'électrophorégramme à la période précritique montre que les perturbations biologiques ne précèdent pas les signes cliniques : un mois avant le début, pas d'anomalies.

Observation XVII

Jean B..., garçon, quatre ans.

Entré le 8 mars 1954.

Début méconnu, non traité. Reprise évolutive six mois plus tard.

S. C. : endo-myocardite.

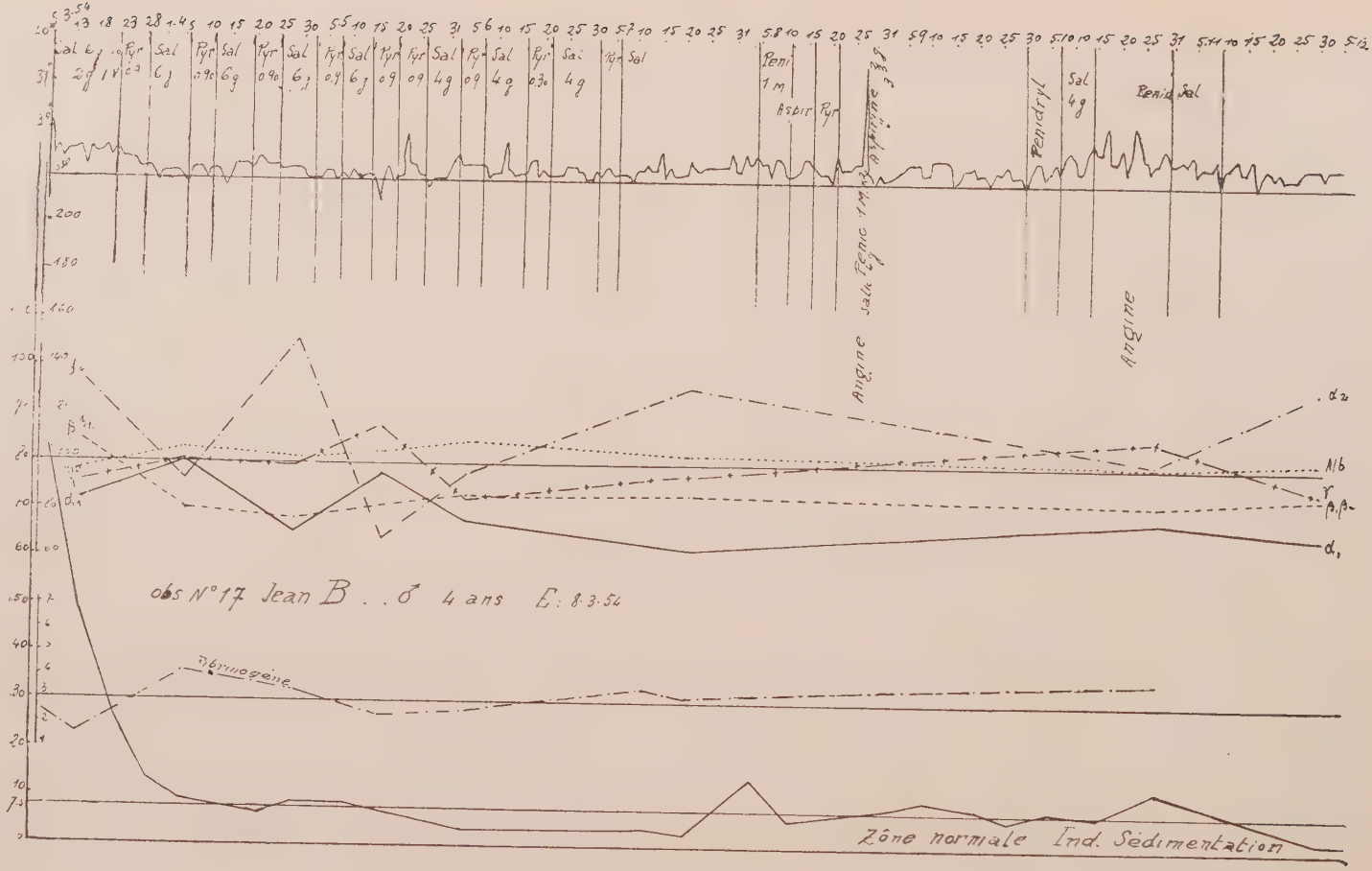
Traitement salicylé. Stabilisation. Séquelle mitro-aortique.

Evolution.

V. S. G. : baisse brutale, puis progressive sous l'influence des salicylés; au bout de quatre mois et demi, stabilisation, arrêt du traitement. Petite reprise immédiate, fluctuations discrètes et stabilisation au bout de cinq mois sous l'influence du seul traitement d'entretien.

Fraction $alpha_1$: basse dans l'ensemble et sans rapport avec la température.

La fraction $alpha_2$, élevée au départ, a remonté à la phase de stabilisation (rhumatisme cardiaque évolutif ?). Cette fraction a présenté au début de l'évolution des fluctuations impor-



OBSERVATION XVII.

						Plas.					Plas.														
Dates....		9.3	16.3	24.3	31.3	7.4	23.4	30.4	11.5	18.5	5.6	22.6	13.7	22.7	5.8	13.8	3.9	10.9	21.9	28.9	6.10	16.10	28.10	13.11	21.11	1.12
P. T.....		»	61	»	»	86	»	82	»	72,5	82	»	82	73,5	»	»	»	»	»	»	»	»	76	»	»	81,8
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	»	0,96	»	»	1,05	»	1,01	»	1,04	1,09	»	»	1,04	»	»	»	»	»	»	»	»	1,01	»	»	1,03
	α_1	»	0,84	»	»	1,00	»	0,71	»	0,96	0,76	»	»	0,64	»	»	»	»	»	»	»	»	0,78	»	»	0,72
	α_2	»	1,35	»	»	0,93	»	1,51	»	0,68	0,95	»	»	1,32	»	»	»	»	»	»	»	»	1,02	»	»	1,33
	β	»	1,09	»	»	0,80	»	0,76	»	0,82	0,86	»	»	0,87	»	»	»	»	»	»	»	»	0,85	»	»	0,89
	γ	»	0,91	»	»	1,00	»	0,99	»	1,15	0,85	»	»	0,95	»	»	»	»	»	»	»	»	1,12	»	»	0,92
	G	»	1,06	»	»	0,92	»	0,99	»	0,93	0,86	»	»	0,95	»	»	»	»	»	»	»	»	0,97	»	»	0,97
	A/G	»	0,90	»	»	1,15	»	1,03	»	1,10	1,27	»	»	1,07	»	»	»	»	»	»	»	»	1,03	»	»	1,06
Ind. séd..		83,25	49	25,75	13,25	9,25	6,5	8,5	8,5	7	3	3,12	3,75	2,5	14.25	5,7	8,25	4	8,5	6	8	7	12,5	7,5	5,25	2,25
Fibrinog..		2,5	1,60	»	»	4,20	»	3,40	»	2,40	2,60	»	3,50	2,20	»	»	»	»	»	»	»	»	!	»	»	»
Vernes...		58	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Observation XVII.

tantes, inverses de celles d'alpha$_1$, sans contexte clinique. Une de ses remontées a précédé, à la phase d'absence de traitement, la remontée de la V. S. G.

Les fractions bêta et gamma sont restées subnormales dans l'ensemble.

Albumines : subnormales, remontée légère à la stabilisation.

Observation XVIII

François R..., garçon, quatre ans et demi.

Entré le 6 octobre 1953. Sorti le 6 mai 1954.

A. P. : vaccination antivariolique récente. S. D. rhino-pharyngite. S. A. : discrets. S. C. : endo-myocardite d'emblée : souffle systolique, hyposystolie. S. P. : foyer pulmonaire.

Mis aux tonicardiaques, le traitement hormonale (ACTH, 50 mg) est interrompu au bout de trois jours pour aggravation des signes pulmonaires (œdème aigu du poumon [?] ou thrombose [?], car hypercoagulabilité) et remplacé, après traitement d'urgence aux classiques, par des anticoagulants et du gentisate.

Au bout de dix-huit jours, état hémorragipare. Arrêt temporaire du gentisate. Reprise de l'évolutivité : hyposystolie persistante, rétrécissement mitral associé. On reprend la cortisone (100 mg, puis 50 mg, sous héparine, pendant trois semaines), puis gentisate (4 g).

Sous gentisate, pneumopathie avec réaction pleurale et arthralgies. On pense à une angine rhumatismale et on reprend les hormones (ACTH, 50 mg), mais le syndrome ne cédera qu'à un changement d'antibiotique.

Puis passage à l'aspirine, pyramidon : intolérance, arrêt.

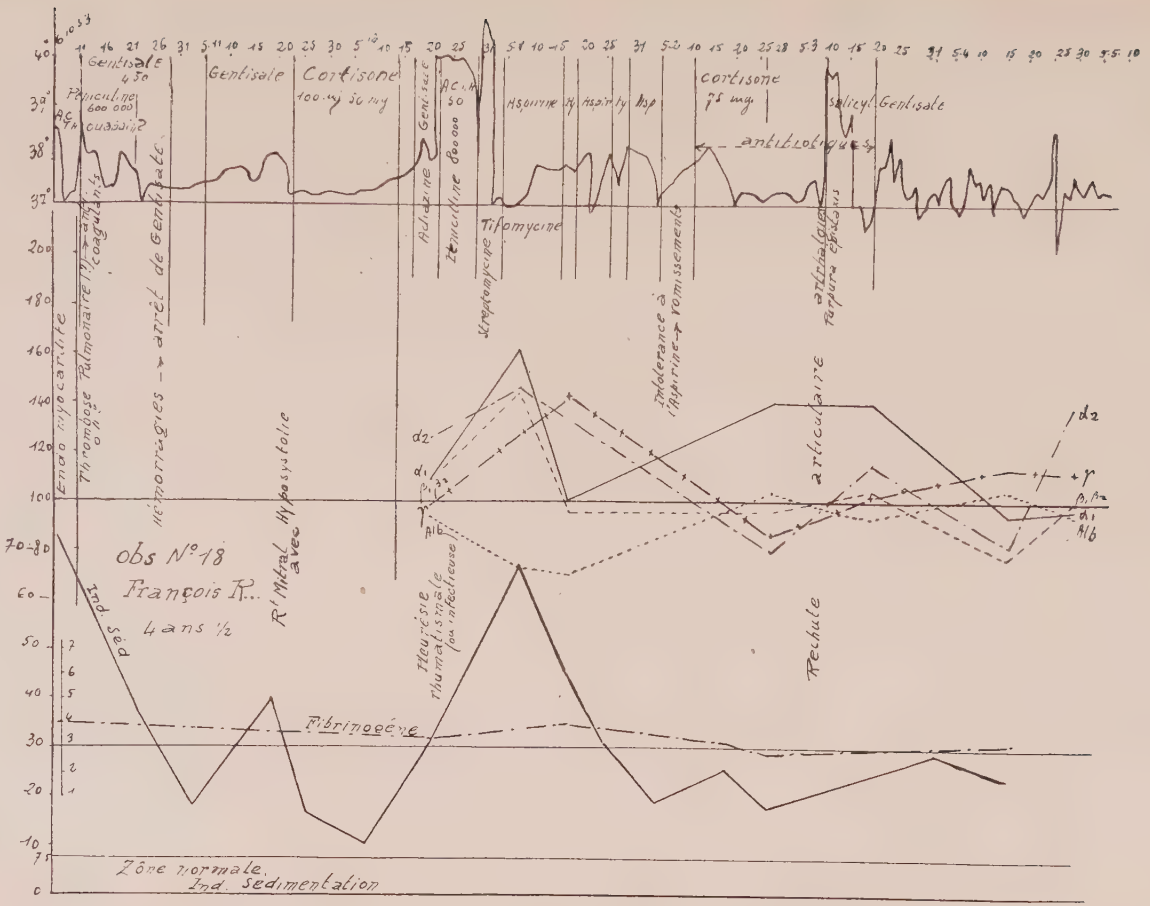
On reprend la cortisone pendant dix jours. Arrêt.

En l'absence du traitement, rechute articulaire après signes urinaires de glomérulo-néphrite. Salicylate, puis gentisate et antibiotiques (suspicion d'Osler non confirmée).

Exeat en mai 1954, légèrement évolutif.

Séquelle : maladie mitrale grave.

Réadmis en septembre pour néphrite aiguë azotémique hypertensive et œdémateuse. Traitement symptomatique et antibiotiques. Guérison. Exeat en décembre.



OBSERVATION XVIII.

Dates....		7.10	23.10	3.11	19.11	26.11	8.12	21.12	8.1	18.1	25.1	5.2	19.2	27.2	10.3	2.4	17.4	30.4
P. T.....		»	»	»	»	»	»	72,5	72	76	»	»	»	76	72,5	»	73	79
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	↓	»	»	»	»	»	0,94	0,74	0,71	»	»	»	1,03	0,93	»	1,04	0,95
	α_1	→	»	»	»	»	»	1,10	1,62	1	»	»	»	1,40	1,40	»	0,94	0,96
	α_2	↑	»	»	»	»	»	1,26	1,46	1,33	»	»	»	0,8	1,14	»	0,81	1,38
	β	→	»	»	»	»	»	1,09	1,43	0,96	»	»	»	0,96	1,04	»	0,77	1,00
	γ	→	»	»	»	»	»	0,98	1,27	1,43	»	»	»	0,86	1,02	»	1,13	1,11
	G	»	»	»	»	»	»	1,09	»	1.46	»	»	»	0,98	1,10	»	0,93	1,08
	S/G	»	»	»	»	»	»	0,86	0,53	0,49	»	»	»	1,06	0,85	»	1,13	0,88
Ind. séd..		72,15	37,5	18,25	40	17	10,75	31	67,5	45,75	31,5	19,5	25,25	18	34	28.25	23,75	»
Fibrinog..		4	»	»	»	»	»	3,4	»	4	»	»	3,4	2,8	g lép.	»	3.1	»

Observation XVIII.

Evolution.

Le fibrinogène, déjà normal au départ, a régulièrement diminué.

La V. S. G. et la température ont subi des fluctuations parallèles en rapport avec les changements thérapeutiques : baisse sous ACTH; remontée sous gentisate; de nouveau baisse sous cortisone; remontée sous gentisate à l'occasion d'une pleurésie probablement rhumatismale. Baisse sous aspirine, remontée en l'absence de traitement. Baisse sous cortisone. Remontée sous salicylate et gentisate. Stabilisation.

Ces courbes témoignent en faveur des hormones et de l'aspirine, contre le gentisate de soude.

Alpha$_1$ ne correspond pas à la température. Suit la V. S. G., mais avec plus de sensibilité. Le clocher du 25 février 1954 paraît annoncer la rechute articulaire et rénale.

Alpha$_2$ ne suit pas l'évolutivité, baisse très vite jusqu'au-dessous de la normale et remonte à la pré-stabilisation (rhumatisme cardiaque évolutif ?).

Bêta suit un peu les mêmes fluctuations qu'alpha$_2$ (parenté électrophorétique ?) très augmentée à la phase pulmonaire (gros foie cardiaque ?).

Gamma présente un clocher à la phase pulmonaire (élément infectieux surajouté ?).

Les albumines, diminuées à cette phase, présentent des variations inversement proportionnelles aux gamma globulines.

Observation XIX

Jacques T..., garçon, quatorze ans.

Première crise à six ans.

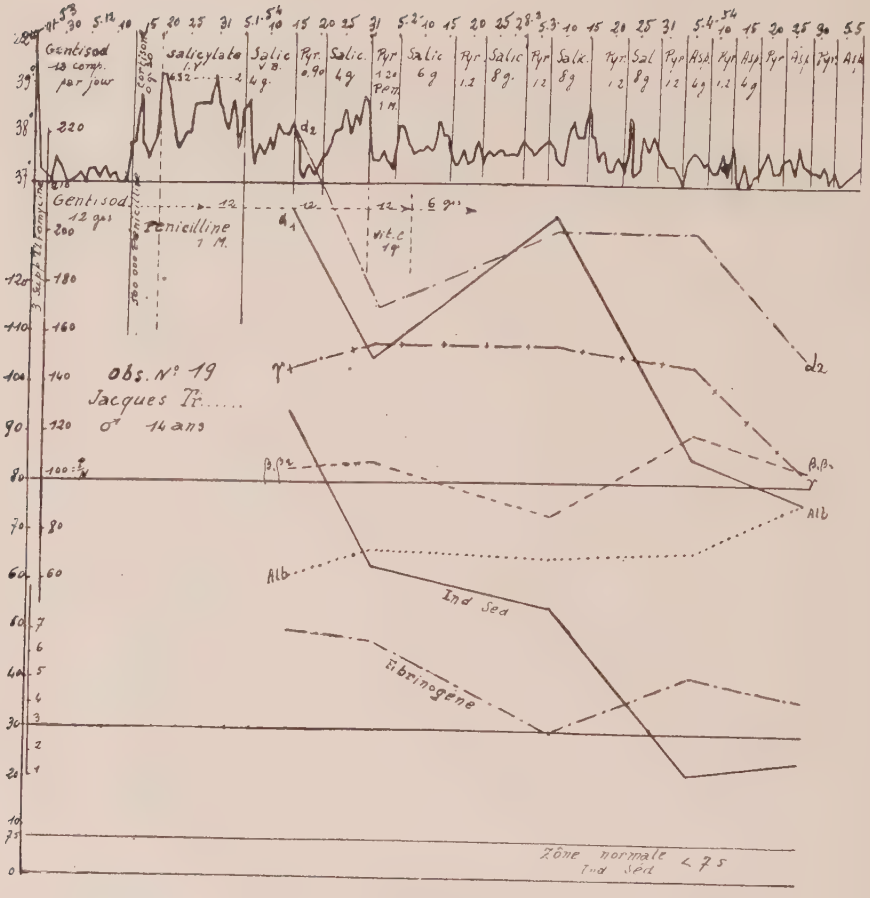
Deuxième crise à douze ans, avec séquelle cardiaque mitro-aortique, traitée par le salicylate.

Troisième crise à quinze ans, traitée par le salicylate (intolérance à l'ACTH).

Quatrième crise à dix-sept ans.

S. D. : angine. S. A. : discrets.

Traitement : un œdème aigu dramatique oblige à interrompre l'ACTH. Salicylate intraveineux puis *per os*. Stabilisation lente.



Observation XIX.

Evolution.

Le fibrinogène a baissé, puis fluctué dans les limites de la normale.

La V. S. G. et la température ont baissé lentement (absence de traitement hormonal).

La fraction alpha$_1$, très élevée au départ, ne s'est normalisée qu'en fin d'évolution. Ses fluctuations sont sans rapport avec l'état clinique.

La fraction alpha$_2$, d'un taux exceptionnel au départ, a un peu diminué. Encore très élevée à la sortie, elle paraît plus sensible que la V. S. G.

Bêta est subnormale.

Les albumines, basses, se normalisent en fin d'évolution.

La fraction gamma, très élevée, normalisée en fin d'évolution seulement.

Dates.....		15.1	1.2	9.3	6.4	28.4
P. T.....		78	78	58,5	91,5	91
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	0,62	0,73	0,70	0,72	0,92
	α_1	2,1	1,5	2,08	1,10	0,93
	α_2	2,45	1,7	2,01	2,01	1,52
	β	1,05	1,08	0,87	1,20	1,06
	γ	1,46	1,55	1,55	1,47	1,05
	G	1,6	1,44	1,46	1,43	1,13
	A/G	0,39	0,53	0,48	0,51	0,83
Ind. séd.....		94,2	66,25	55	21,5	24,5
Fibrinog.....		7	6,60	3	5,20	4,40

Observation XIX.

C. — Rhumatisme articulaire aigu en fin d'évolution

Observation XX

Michel B..., garçon, treize ans et demi.

Type de rhumatisme articulaire aigu stabilisé.

Entré le 21 septembre 1953. Sorti le 12 novembre 1953.

A. P. : rien à signaler.

Crise le 4 septembre 1953.

S. A. : importants. S. C. : petit souffle systolique.

Ind. V. S. G., 47. Fibrinogène, 4,60 g.

Biologie : l'électrophorégramme par taches montrait une augmentation des alpha globulines, surtout d'alpha$_1$.

Traitement hormonal (ACTH, 75 mg par jour pendant vingt et un jours), puis salicylé (gentisate, 15 g par jour pendant vingt et un jours), puis gentisate (13 g) et aspirine (2 g).

Stabilisation. Pas de séquelle cardiaque.

L'enfant est revu le 8 janvier, quatre mois après le début de la crise. Electrophorèse normale.

	P. T. = 75 g p. 1.000		Normaux
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	
Albumine	61,9	1,01	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	5,2	1,02	5 ± 2
— alpha$_2$	7,6	1,01	7,5 ± 2
— bêta	10,7	0,86	12,5 ± 2
— gamma	14,6	1,02	14 ± 2
Globulines taux global	38,1	0,97	39 ± 3
Rapport A/G	1,56	1	1,56

Observation XX.

Observation XXI

Nicole C..., fille, neuf ans.

Rhumatisme articulaire aigu en voie de stabilisation.

Enfant vue à la phase de stabilisation, quatre mois après le début de la crise de rhumatisme articulaire aigu, ayant une séquelle cardiaque d'insuffisance mitrale.

V. S. G., 7-18; indice 8, presque normal.

Fibrinogène, 3,50 g, normal.

	P. T. = 71,5 g p. 1.000		Normaux
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	
Albumine	61,9	1,02	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	4,8	0,96	5 ± 2
— alpha$_2$	10,5	1,40	7,5 ± 2
— bêta	10	0,80	12,5 ± 2
— gamma	12,8	0,92	14 ± 2
Globulines taux global	38,1	0,98	39 ± 3
Rapport A/G	1,62	1,04	1,56

Observation XXI.

La fraction globuline alpha$_2$ est encore augmentée.

Observation XXII

Jean-Claude R..., garçon, seize ans.

A. P. : première crise à huit ans avec séquelle : insuffisance aortique.

Deuxième crise à seize ans.

S. A. : multiples. S. C. : endocardite mitro-aortique.

Traitement hormonal, puis salicylé.

Stabilisation; ne conserve que séquelle aortique.

Cinq mois après le début de la crise, le malade ayant une V. S. G. normale depuis deux mois et demi, nous avons trouvé : V. S. G., 2-5; indice, 2,37; fibrinogène, 3,30.

	P. T. = 78,5 g p. 1.000		Normaux
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	
Albumine	58,2	0,95	61 ± 2
Globuline alpha$_1$.....	4,3	0,86	5 ± 2
— alpha$_2$.....	11	1,47	7,5 ± 2
— bêta.....	10	0,81	12,5 ± 2
— gamma.....	16,5	1,15	14 ± 2
Globulines taux global	41,8	1,07	39 ± 3
Rapport A/G.....	1,40	0,90	1,56

Observation XXII.

L'augmentation de la fraction globulinique alpha$_2$ est encore nette.

II. — ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES AU COURS DE MALADIES APPARENTÉES AU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

Observation XXIII

Nicole C..., fille, six ans.

Dermato-myosite aiguë à la suite d'une stomatite aphteuse. Guérison rapide sous cortisone (125 mg).

L'électrophorégramme, pratiqué en fin d'évolution (un mois après le début), montre encore des anomalies caractéristiques : augmentation d'alpha$_1$ légère, plus prononcée des alpha$_2$ globulines.

	P. T. = 57,50 g p. 1.000		Normaux
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	
Albumine	53,0	0,87	61 ± 2
Globuline alpha$_1$.....	7,3	1,16	5 ± 2
— alpha$_2$.....	10,4	1,38	7,5 ± 2
— bêta.....	13,1	1,05	12,5 ± 2
— gamma.....	14,2	1,02	14 ± 2
Globulines taux global	47,0	1,20	39 ± 3
Rapport A/G.....	1,13	0,72	1,56

Observation XXIII.

Observation XXIV

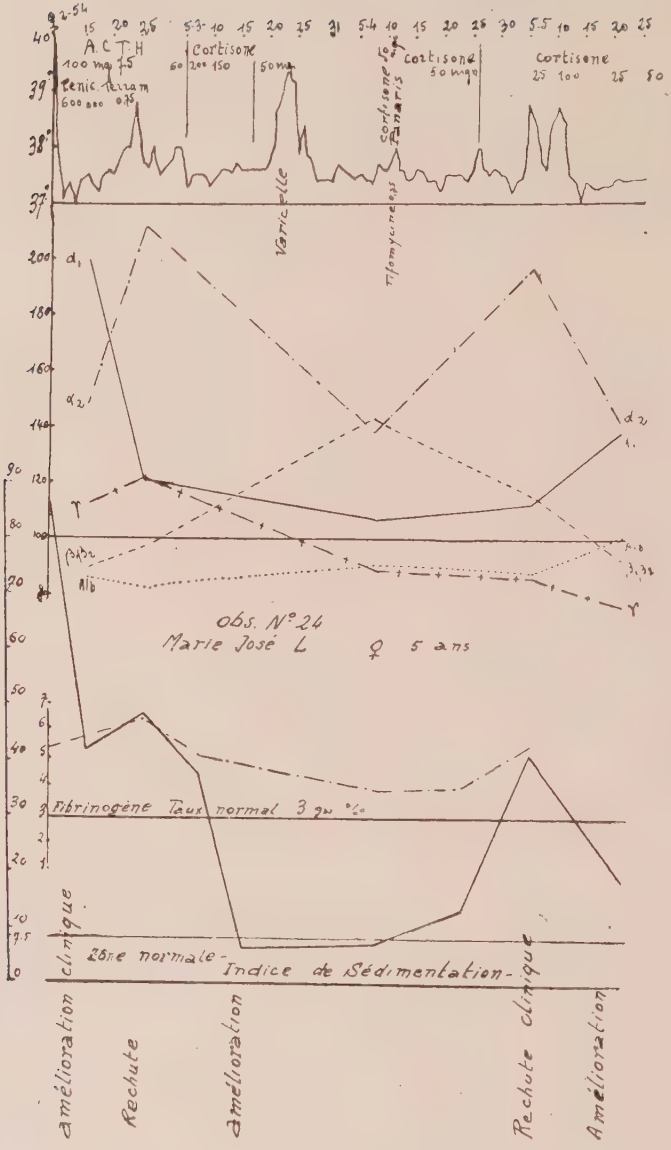
Marie-José L..., fille, cinq ans.

Dermato-myosite.

A. P. : première crise en décembre 1952; rechute en février 1954.

Dates....		10.2	16.2	26.2	8.3	16.3	8.4	24.4	6.5	22.5
P. T.....		»	74	70,5	»	»	75	»	80	78
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	»	0,85	0,82	»	»	0,89	»	0,87	0,99
	α_1	»	2,00	1,20	»	»	1,06	»	1,12	1,38
	α_2	»	1,48	2,12	»	»	1,37	»	1,96	1,40
	β	»	0,89	0,96	»	»	1,42	»	1,15	0,92
	γ	»	1,12	1,21	»	»	0,88	»	0,85	0,76
	G	»	1,23	1,28	»	»	1,17	»	1,19	0,98
	S/G	»	0,69	0,64	»	»	0,76	»	0,74	1,01
Ind. séd..		90	41,5	48,75	37,25	6	6,5	13	41	18,5
Fibrinog..		5,4	»	6,4	5,1	»	3,9	4	5,4	»

Observation XXIV.



OBSERVATION XXIV.

S. D. : angine. S. G. : typiques (température, douleurs, œdème, éruption, nodules sous-cutanés).

Traitement hormonal : stabilisation après plusieurs poussées.

Le fibrinogène, toujours dans les limites de la normale, et la V. S. G., avec beaucoup plus de sensibilité, ont suivi l'évolution clinique.

Amélioration spectaculaire sous ACTH, puis petite reprise évolutive.

On passe à la cortisone : nouvelle amélioration qui se maintient malgré la diminution des doses. A la suite d'un panaris, nouvelle poussée qui cède à l'augmentation de dose de la cortisone.

Alpha$_1$: très élevée au départ, a baissé brusquement et n'est remontée qu'en période de pré-stabilisation, sans rapport avec la température.

Alpha$_2$: très élevée dans l'ensemble, a suivi avec beaucoup de sensibilité les fluctuations évolutives.

Bêta subnormale dans l'ensemble. Le clocher du 8 avril résulte très probablement de la perturbation déterminée par la présence du fibrinogène, cet électrophorégramme ayant eu lieu sur le plasma et non sur le sérum.

Gamma et albumine : sont restées au voisinage de la normale. A noter l'absence de perturbation à la suite d'une varicelle particulièrement fébrile.

Observation XXV

Les trois enfants B... (Jacques, garçon, dix ans; Jeanine, fille, onze ans; Josiane, fille, sept ans et demi) furent hospitalisés à la même époque pour des phénomènes cutanés, à la fois érythémateux, noueux et vésico-pustuleux, avec douleurs musculaires et signes généraux graves.

L'ensemble évoquait une « maladie de l'adaptation » : périartérite noueuse (?), dermato-myosite (?).

La V. S. G. était très élevée et l'électrophorèse caractéristique : hausse d'alpha$_2$ et parfois des gamma globulines.

Le syndrome avait très favorablement réagi à la cortisone lorsque des examens complémentaires et le caractère épidémique montrèrent qu'il s'agissait en réalité de primo-infection avec érythème noueux atypique.

	Jacques B...			Jeanine B...			Josiane B...		
Dates....	9.3	13.3	8.4	15.3	9.4	4.5	15.3	9.4	4.5
P. T.....	»	70,5	91.5	75,5	85,5	76,5	»	78,5	76
Electrophorèse (P/N p. 100) Alb.	»	0,83	0,78	0,69	»	0,97	»	»	0,95
α_1	»	1,06	0,98	2,70	»	0,95	»	»	1,16
α_2	»	2,06	1,99	2,60	»	1,57	»	»	1,54
β	»	1,02	0,93	0,68	»	0,55	»	»	0,64
γ	»	1,10	1,49	1,14	»	1,26	»	»	1,19
G	»	1,25	1,34	1,48	»	1,04	»	»	1,08
A/G	»	0,66	0,58	0,46	»	0,93	»	»	0,89
Ind. séd..	68,25	67,5	89,25	88,5	15,25	35,5	70	71,75	39,5
Fibrinog..	»	5,0	4,20	»	4,60	5,0	»	Sg. hép 5,40	4,3

Observation XXV.

III. — LES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES, ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Observation XXVI

Muguette B..., fille, dix-neuf ans.

A. P. : trois crises antérieures avec lésion d'insuffisance aortique.

Revue le 18 janvier : stabilisée.

Le 19 janvier 1954 : ind. V. S. G., 9,5; fibrinogène, 5 g p. 1.000.

Electrophorégramme (normal).

P. T. = 76,5 g p. 1000.

Albumine P/N	1,01
Alpha$_1$	0,92
Alpha$_2$	0,96
Bêta	1,05
Gamma	0,93

Elle revient le 13 février 1954, pour un syndrome infectieux qui fait craindre une rechute. On pratique les examens biologiques habituels et on met la malade à un traitement hormonal.

Le 16 février 1954 : ind. V. S. G., 10,5; fibrinogène, 3,20 g p. 1.000.

Electrophorégramme.

P. T. = 70,5 g p. 1.000.

Albumine P/N	0,92
Alpha$_1$	1,82
Alpha$_2$	0,94
Bêta	0,95
Gamma	1,10

Augmentation isolée de la fraction alpha$_1$. La biologie ne confirme pas le diagnostic.

Le 26 février 1954, dix jours après : ind. V. S. G., 33; fibrinogène, 3,4 g p. 1.000.

Electrophorégramme.

P. T. = 67 g p. 1.000.

Albumine P/N	0,82
$Alpha_1$	1,30
$Alpha_2$	0,86
Bêta	1,36
Gamma	1,42

Forte augmentation des fractions bêta et gamma.

Il apparaît un ictère catarrhal avec les perturbations sériques habituelles.

Test de Gros	1,3
Hanger	+++
Thymol	196°

Cette observation montre l'intérêt de l'électrophorèse pour le diagnostic différentiel entre une rechute rhumatismale et une affection intercurrente. Dans le cas particulier, le diagnostic fut facilité par les fortes perturbations apportées par l'hépatite, bien qu'avec un temps de latence, à l'électrophorégramme, l'atteinte hépatique donnant à l'électrophorèse un aspect particulier. Il n'en aurait pas été de même pour une affection banale.

Observation XXVII

Jacqueline S..., fille, huit ans.

Entrée le 5 mars 1954. Sortie le 1er juin 1954.

Maladie d'Osler, greffée sur une cardiopathie congénitale (M. de Roger), guérie par la pénicilline.

Le diagnostic clinique était évident, l'hémoculture positive, l'électrophorégramme ne fit que le confirmer, mais permit de suivre l'évolution.

Le 8 mars 1954 et le 15 mars 1954, les électrophorégrammes avaient donné les chiffres suivants :

Dates		8.3	15.3
P. T.		72,50	76,50
Electrophorèse (P/N p. 100)	Alb.	0,73	0,71
	α_1	1,46	1,28
	α_2	1,43	1,11
	β	0,72	1,06
	γ	2,03	2,05
	G.	1,43	1,45
	A/G.	0,51	0,49
Ind. séd.		»	44,75

Observation XXVII.

Augmentation élective très forte des gamma globulines.

Le 4 mai 1954, après presque deux mois de traitement, l'électrophorégramme est normal avec tendance à l'augmentation du rapport albumine/globuline. V. S. G., 12-30; ind., 13,50.

	P. T. = 79 g p. 1.000		Normaux
	Taux (p. 100)	Rapport P/N	
Albumine	66,6	1,08	61 ± 2
Globuline alpha$_1$	3,8	0,76	5 ± 2
— alpha$_2$	6,7	0,89	7,5 ± 2
— bêta	8,3	0,66	12,5 ± 2
— gamma	14,6	1,04	14 ± 2
Globulines taux global	33,4	0,86	39 ± 3
Rapport A/G	2,0	1,28	1,56

Observation XXVII.

IV. — LES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES, ÉLÉMENTS D'INTÉRÊT PATHOGÉNIQUE

Observation XXVIII

Marguerite W..., fille, treize ans.

Après rhino-pharyngite, un petit état infectieux sans cause évidente laisse à sa suite une petite accélération de la V. S. G. (ind. V. S. G., 27,25 au départ, puis situé autour de 10 pendant plusieurs semaines).

Les examens paracliniques (numération, formule, culture, séro-diagnostic, cuti, cliché pulmonaire) n'amènent aucun diagnostic.

Devant la découverte d'un souffle cardiaque dont les examens ultérieurs révélèrent le caractère anorganique, on avait orienté les recherches dans le sens du rhumatisme articulaire aigu. L'électrophorégramme a été le suivant :

P. T. = 77,5 g p. 1.000

Albumine P/N	0,80
Alpha$_1$	1,60
Alpha$_2$	1,92
Bêta	1,07
Gamma	1,10

Cas difficile à classer.

CONCLUSIONS

Fibrinogène

Le taux de fibrinogène a été augmenté en début de crise dans deux tiers des cas seulement, et s'est normalisé très vite. Le taux le plus élevé a été trouvé au cours d'un prélèvement très précoce.

Le taux de fibrinogène est un test moins fidèle et moins sensible que la vitesse de sédimentation globulaire (VSG).

L'électrophorégramme

L'électrophorégramme, dans le rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant, a montré :

1° En début de crise :

— Une augmentation importante et constante de la fraction globulinique alpha$_2$, dont la persistance au cours de l'évolution a correspondu avec l'évolutivité clinique dans deux tiers des cas;

— Une augmentation importante, presque constante, de la fraction alpha$_1$, très fluctuante au cours de l'évolution, et sans rapport avec l'état clinique;

— Une augmentation de la fraction bêta en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance ventriculaire droite, d'intolérance salicylée;

— Une augmentation légère de la fraction gamma dans un cas sur deux, sans rapport avec l'état clinique; et un

clocher intercurrent au cours d'une pneumopathie aiguë;
— Une diminution légère, constante, de l'albumine.

2° A la phase de stabilisation, la vitesse de sédimentation globulaire étant redevenue normale, les différentes fractions se sont normalisées; seule la fraction globulinique $alpha_2$ est restée élevée dans deux tiers des cas environ.

3° En cas d'évolutivité prolongée avec vitesse de sédimentation globulaire discrètement accélérée ou instable, nous avons constaté une remontée ou une persistance à un taux élevé de globuline $alpha_2$.

Il semble donc que le taux de globuline $alpha_2$, avec plus de sensibilité que les moyens d'investigations biologiques habituels, et malgré l'inconstance de sa signification fâcheuse, permette une surveillance rigoureuse de l'évolutivité rhumatismale.

Nous avons retrouvé les mêmes perturbations dans deux cas de dermatomyosite et dans deux cas d'érythème noueux.

Dans deux affections intercurrentes, l'électrophorégramme a montré des perturbations caractéristiques très différentes de celles du rhumatisme articulaire aigu :

— Augmentation des gamma-globulines dans une maladie d'Osler;

— Augmentation des bêta-globulines dans un ictère catarrhal.

La vitesse de sédimentation globulaire (VSG)

Nous avons observé :

— Qu'il n'y avait pas d'intérêt à employer l'héparine comme anticoagulant; nécessité de le signaler en cas d'emploi, les chiffres obtenus n'étant pas comparables à ceux obtenus par les méthodes habituelles;

— En cas de difficulté de prise de sang chez le nourrisson, la micro-méthode permettait de retrouver sensible-

ment les mêmes chiffres qu'aurait donnés la macro-méthode;

— L'intérêt de réaliser l'examen le plus rapidement possible après la prise de sang, afin d'éviter les erreurs par excès.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Juillet 1955.
Pour le Recteur,
Le Doyen délégué.
A. GARRIGOU-LAGRANGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ablard. — L'épreuve de la sédimentation globulaire et sa valeur au cours du rhumatisme articulaire aigu. Thèse, Lyon, 1938.
2. Abramson H. A., Moyer L. S. & Gorin M. H. — In Electrophoresis of Proteins and the chemistry of Cell surfaces. Reinhold Publishing corporation, édit., New-York, 1942.
3. Anderson H. C. & Mc Carty M. — Determination of C reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 445-455.
4. Andral & Gavaret. — Recherches sur les modifications des proportions de quelques principes du sang : fibrine, globules, matériaux solides du sérum et eau dans les maladies. Ext. *Ann. Chir.*, 1846, **75**.
5. Antweiler H. J. — Quantitative mikroelektrophorese Kolloid. *Ztsch.*, 1949, 115-130.
6. Ardry R. — L'exploration clinique des protéines sériques. L'électrophorèse. Les réactions non spécifiques. Les dosages sélectifs. *Ann. Biol. Clin.*, 1952, **10**, 575-627.
7. Ardry R. & M^lle^ Galin. — Influence du fibrinogène sur la détermination de l'albumine plasmatique. *Ann. Biol. Clin.*, 1951, **9**, 527-532.
8. Bach & Hill. — Vitesse de sédimentation globulaire dans le rhumatisme articulaire aigu. *The Lancet*, 1932, **75**, 5654.
9. Badin J. & M^lle^ Boussier G. — Sur l'adsorption de la sérum-albumine par le fibrinogène. *Ann. Biol. Clin.*, 1951, **9**, 193-196.
10. Benhamou Ed. & Polonovski J. — Electrophorèse sur papier. Applications cliniques. *Ann. Biol. Clin.*, 1953, **11**, 81-98.
11. Benhamou Ed. & Pugliese. — L'électrophorèse et sa signification clinique. *Presse Méd.*, 1948, **689**, 56-58.
12. Bennhold H. — Über die vehikelfunktion der serumeiweisskoerper. Bindung des cholesterins an die globuline. *Med. u. Kinderheilk*, 1932, **42**, 273.

13. Bertoye A. & Al. — Intérêt de l'étude du taux de l'antistreptokinase du sérum dans la maladie de Bouillaud. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 543-546.
14. Besançon M. P., Weil G. & Guillaumin. — Le sang dans le rhumatisme articulaire aigu. *Ann. Méd.*, 1926, **19**, 202.
15. Béthoux L. — Intérêt pratique de l'indice de sédimentation globulaire au cours du rhumatisme articulaire aigu ou maladie de Bouillaud. *Conc. Méd.*, 1940, 925-927.
16. Béthous L. & Génin R. — La sédimentation globulaire au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Arch. Mal. Cœur et Vais.*, 1938, 947-959.
17. Blanquet M. P. — Electrophorèse. *J. Méd. Bordeaux*, 1955, **132**, 100-103.
18. Blix G., Tiselius A. & Svensson H. — Lipids and polysaccharides in electrophoretically separated blood serum proteins. *J. Biol. Chem.*, 1941, **137**, 485.
19. Block R. J. — The chemistry of the amino-acids and Proteins. *J. Biol. Chem.*, 1933, **103**, 261; 1934, **104**, 343-347.
20. Bonard E. C. & Scheidegger J.-J. — Médicaments antirhumatismaux et vitesse de sédimentation globulaire. *Rev. Rhum.*, 1954, **21**, 651-664.
21. Bouillaud J.-B. — Traité clinique du rhumatisme articulaire, Paris, 1840.
22. Boyles, P. W. & Fergusson J. H. — A new method of fibrin determination. *Fed. Proc.*, 1949, **8**, 15.
23. Camelin M. — Sédimentation globulaire du premier quart d'heure au cours de la maladie de Bouillaud. *Lyon Méd.*, 1954.
24. Caramian M. — Les tests d'évolutivité de la maladie de Bouillaud. *Le Bull. Méd.*, Paris, 1953, **67**, 559-562.
25. Caramian M. — Examens biologiques au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Journ. Pédiatr.*, 1954, 153-160.
26. Carles J. — La nature de la maladie de Bouillaud. Le rôle de l'allergie. Thèse Méd., Bordeaux, 1948.
27. Chaptal J., Jean R., Mme Campo C. L., Mlle Alram D. & Mlle Fraisse J. — Etudes biologiques au cours de la maladie de Bouillaud. Confrontations cliniques, hématologiques, électrophorétiques, sérologiques (antistreptolysine O) au cours de l'évolution. *Arch. Franç. de Péd.*, 1954, **11**, 1055-1083.
28. Coste F., Gaucher M. & Parrot J.-L. — Antihistaminiques de synthèse et rhumatisme. *Rev. Rhum.*, 1944, 11-21.
29. Costil L. & Drouhet V. — Dosage des antistreptolysines dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol. Franç.*, 1953, **147**, 1779-1781.
30. Cremer H. D. & Tiselius A. — Elektrophorese von eiweiss in Filtrier papier. *Biochem. Z.*, 1950, **320**, 273-283.

31. Debré R. (Service du Pr). — Cours de perfectionnement sur le rhumatisme articulaire aigu. Paris, juillet 1953.

32. Debré R., Attal Cl. & Mme Drouhet. — Valeur de la recherche de l'antistreptolysine O pour le diagnostic de la maladie de Bouillaud. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 2087/P. 95-2091/P. 99.

33. Dole V. P. — The electrophoretic patterns of normal plasma. *J. Clin. Inv.*, 1944, **23**, 708.

34. Dole V. P., Watson R. F. & Rothbard S. — Electrophorectic changes in the serum protein patterns of patients with Scarlet Fever and rheumatic Fever. *J. Clin. Inv.*, 1945, **24**, 648.

35. Dubarry J.-J. — Etude de la sédimentation globulaire en clinique. Thèse, Bordeaux, 1934.

36. Durrum E. L. — A microelectrophoretic and microionophoretic technique. *J. of Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2943; 1951, **73**, 4875.

37. Dutière. — Technique pour le dosage du fibrinogène dans le sang humain et remarques sur le temps de coagulation du plasma. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 231.

38. Edhem. — Nouvelles recherches sur la technique de la vitesse de sédimentation globulaire. *Le Sang*, 1938, **12**, 924-943.

39. Enselme J. & Dreyfus J.-Cl. — Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine. Camugli, édit., Lyon, 1955.

40. Fahraeus R. — The suspension stability of the blood. *Phys. Rev.*, 1929, **9**, 241-274.

41. Fasoli A. — A propos des colorations des lipidogrammes. *Act. Med. scand.*, 1953, **145**, 233.

42. Fleury P. — Dosage du fibrinogène sanguin. *In* Fiches techniques. Véga, édit., Paris, 1947.

43. Florkin M. — The solubility of fibrinogen in concentrated salt solutions. *J. Biol. Chem.*, 1930, **87**, 609.

44. Flynn F. V. & De Mayo P. — Microelectrophoresis of proteins on strip paper. *The Lancet*, 1951, **11**, 235-239.

45. Fontan A. — Traitement actuel du rhumatisme articulaire aigu. *J. Méd. Bordeaux*, 1952, **130**, 234-237.

46. Forster D. P. & Whipple G. H. — Blood fibrin studies. *Am. Journ. Physio.*, 1922, **8**, 365.

47. Gauzin M., Machebœuf M. & Rebeyrotte P. — Application de la micro-électrophorèse sur papier à l'isolement à partir de très petits volumes de sérum de fractions protéiques homogènes à l'électrophorèse et non dénaturées. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1952, **34**, 32-36.

48. Grabar P. — Les globulines du sérum sanguin. Masson & Cie, édit., Paris, 1947.

49. Grassmann W., Hannig K. & Knedel M. — Über ein verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der serum proteine auf filter papier. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1951, **76**, 333.

50. Grau M. J. F. & Jouan G. — Etude électrophorétique des protéines sériques au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Sem. Hôp.*, 1954, **30**, 3695.

51. Groulade J. & Jacqueline Fr. — Etude quantitative du fibrinogène, par l'électrophorèse sur papier, dans les rhumatismes chroniques inflammatoires. Recherche de corrélation avec les protides sériques, les glyco- et lipo-protides. *Sem. Hôp.; Arch. s. fr. Biol. Méd.*, 1955, **31**, B. 76-B. 82.

52. Hartmann L. & Loverdo A. — Electrophorèse des protéides des liquides organiques. *Conc. Méd.*, 1952, 2389-2396.

53. Heller V. G. & Paul H. — Changes in cell volume produced by varying concentration of different anticoagulants. *J. of Lab. a. Clin. Med.*, 1934, **19**, 777-780.

54. Hugonot M. G. & Ablard. — La vitesse de sédimentation globulaire dans le rhumatisme articulaire aigu. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1938.

55. Isemein L., Grebus Ch., Courtieux & Lallemand M. — L'électrophorèse sur papier en rhumatologie. *Sem. Hôp.*, 1954, **30**, B. 333-B. 339.

56. Jackson L. R., Kelly H. G., Smith E. K, Wang P. & Routh J. — Electrophoretic analysis of plasma or serum proteins of rheumatic fever patients in relation to stages of diseases. *Am. J. of Dis. of Child.*, 1953, **86**, 403-422.

57. Jacqueline Fr., Eyquem A. & Jochem E. — Recherches sérologiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Etude de l'antistreptolysine O. *Rev. Rhum. et Mal. Os. art., Paris*, 1954, **21**, 399-410.

58. Janssen L. W. — Electrophoretic studies on serum proteins. Amsterdam, 1951.

59. Jayle F. M. & Boussier G. — Isolement à l'état pur de l'haptoglobine, mucoproteine alpha$_2$ du sérum. Propriétés et intérêt clinique. *Presse Méd.*, 1954, **62**, 1752-1753.

60. Jayle F. — Données nouvelles sur l'analyse des protéines plasmatiques en clinique. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **75**, 4159-4163.

61. Josserand A. & Germain D. — La sédimentation globulaire du premier quart d'heure au cours de la maladie de Bouillaud. Sa plus grande sensibilité. *Lyon Méd.*, 1954, **192**, 321-323.

62. Kalbak M. D. — The antistreptolysin reaction. I : Technic. By the state serum Institute. Denmark, Copenhague, 1947.

63. Kunkel H. & Tiselius A. — Electrophoresis of Proteins on filter paper. *J. Gen. Physiol.*, 1951, **35**, 89-118.

64. Leclerc M. & Khodabandeh A. — Microméthode du dosage du fibrinogène plasmatique. *Ann. Biol. Clin.*, 1953, **11**, 596-598.

65. Leroux M., Prugnaud R. & Frigot P. — Dosage du fibrinogène plasmatique par une technique rapide à la thrombine. *Ann. Biol. clin.*, 1952, **10**, 142-151.

66. Leroux M. — Biologie et exploration de l'hémostase et de la coagulation. *Ann. Biol. clin.*, 1953, **11**, 415-450.

67. Lewi S. — Taux du fibrinogène et sédimentation. II : Etude du sang à sédimentation fortement accélérée. *Rev. Hémat.*, 1953, **8**, 349-360.

68. Lewi S. — Recherches sur la sédimentation sanguine. Rôle des anticoagulants et du volume globulaire. *Ann. Méd.*, 1953, **54**, 498-524.

69. Lewi S. — Pouvoir agglomérant du polyvinylpyrrolidone et sédimentation des érythrocytes. *Ann. Biol. clin.*, 1954, **12**, 54-64.

70. Lian C., Facquet & Le Bozec. — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic des endocardites rhumatismales et des endocardites malignes lentes. *Arch. Mal. Cœur*, 1941.

71. Machebœuf M., Rebeyrotte P., Dubert J. M. & Brunerie M. — Micro-électrophorèse sur papier avec évaporation continue du solvant (électro-rhéophorèse). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1953, **35**, 334-345.

72. Machebœuf M., Rebeyrotte P., Dubert J. M. & Brunerie M. — Etude théorique, application de la mesure des mobilités électrophorétiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1953, **35**, 346-364.

73. Machebœuf M., Rebeyrotte P., Dubert J. M. & Brunerie M. — Electrophorèse sur papier (électro-rhéophorèse). Technique et applications. Papeterie d'Antin, édit., Paris, 1954.

74. Machebœuf M. — Micro-électrophorèse des protéines dans le papier. *In* Techniques de Laboratoire (J. Loiseleur). Masson & C^ie^, édit., Paris, 1954, 1-271.

75. Merlen J. F. & Dailheu-Geoffroy P. — Valeur clinique du dosage du fibrinogène sanguin dans le rhumatisme articulaire aigu. *Gaz. méd. France*, 1950, **57**, 1197.

76. Moretti G., Mesnier F. & Lombard S. — Utilité de l'électrophorèse dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique. *J. Méd. Bordeaux*, 1955, **132**, 104-115.

77. Pasquet P. — Contribution à l'étude du fractionnement électrophorétique des lipoprotéines et des glucoprotéines du sérum sanguin. Thèse Méd., Alger, 1954.

78. Pontecailles. — Le fibrinogène dans l'endocardite rhumatismale et dans l'endocardite de la maladie d'Osler. Thèse Méd., Paris, 1943.

78. Ratnoff O. C. & Menzie C. — A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab. clin. Med.*, 1951, **37**, 316.

79. Raynaud R. — La globuline alpha dans les cardiopathies fébriles. *Arch. Mal. Cœur*, 1952, **45**, 888-891.

80. Raynaud R., D'Eshougues J. R., Pasquet P. & Di Giovanni S., d'Alger. — Technique d'étude des lipoprotéines sériques au moyen de l'électrophorèse sur papier. *Ann. Biol. clin.*, 1953, **11**, 377-383.

81. Raynaud R., D'Eshougues J. R., Miniconi P., Ferrand M., Pasquet P. & Pasquet V. — Les aspects diagnostiques et les aspects thérapeutiques de l'activité rhumatismale. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 4051-4060.

82. Raynaud R., D'Eshougues J. R. & Pasquet P. — Recherches sur le métabolisme sanguin des lipides au moyen de l'électrophorèse sur papier. *Sem. Hôp. Paris.*, 1954, **30**, 4061-4064.

83. Raynaud R. — Les glucoprotéines sériques dans le rhumatisme articulaire aigu. Intérêt clinique de leur fractionnement électrophorétique. *Ann. Méd.*, 1954-1955, 58-68.

84. Rosoy P. — Etude de la fibrinémie dans certains états pathologiques, particulièrement chez l'enfant. Thèse Méd., Bordeaux, 1948.

85. Sabrazès J. — L'épreuve de la vitesse de sédimentation spontanée des hématies. Les techniques; nécessité de les uniformiser. *Sud Méd. Chir.*, 1933, **65**, 4.

86. Sassier R. — L'emploi du froid pour retarder la coagulation du sang. Son application au dosage de la fibrine. *C. R. Soc. Biol*, Paris, 1937, **125**, 17.

87. See G. — Etude sur l'acide salicylique et les salicylates. *Bull. Acad. Méd., Paris*, 1877, 689.

88. Tigaud J. — Etude comparée des techniques électrophorétiques. Electrophorèse en cellule et électrophorèse sur papier. *J. Méd. Lyon*, 1953, 999-1003.

89. Tigaud J. — Dans quelle mesure les résultats d'une électrophorèse sont-ils significatifs ? *J. Méd. Lyon*, 1953, 1011-1013.

90. Valtis J. — Sédimentation des globules rouges. *In* Données nouvelles sur le sang. Baillière & Fils, édit., Paris, 1932, 87-100.

91. Verger P. — L'érythème noueux. *J. Méd. Bordeaux*, 1942, **119**, 457-469.

92. Weissenbach R. J., Martineau J. & Durupt L. — L'indice d'haptoglobinémie dans les rhumatismes progressifs infectieux. *Bull. Méd., Paris*, 1943, **57**, 113-114.

93. Westergren A. — Studies of the suspension stability of the blood in Pulmonary Tuberculosis. *Acta Med. Scand.*, 1920, **54**, 247-282.

94. Wintrobe M. M. & Landsberg J. W. — Standardized technique for blod sedimentation test. *Amer. J. med Sci.*, 1935, **189**, 102-115.

95. Wunderly Cl. — La méthode d'électrophorèse sur papier et ses limitations. *Exp. ann. Biolch. méd.*, 1952, 173.

ERRATA

Page 25, 32e ligne : *au lieu de* DETRI, *lire* DEBRÉ.

Page 79, dernier alinéa : *après* grande sensibilité, *supprimer les trois lignes qui suivent.*

Page 102, § *Deuxième phase,* 3e ligne : *ajouter* A l'exeat *après* mitro-aortique.

Page 108, 6e ligne sous le titre OBSERVATION XVIII : *au lieu de* hormonale, *lire* hormonal.

10e ligne sous le titre OBSERVATION XVIII : *au lieu de* aux classiques, *lire* classique.

18e ligne sous le titre OBSERVATION XVIII : *au lieu de* angine, *lire* origine.

Page 130, références bibliographiques nos 24 et 25 : *au lieu de* CARAMIAN, *lire* CARAMANIAN.

Page 134, *ajouter* la référence bibliographique suivante :

87 bis. STERNE J. — Les défaillances de la vitesse de sédimentation au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Maroc Médical,* 1952, **31,** 521-522.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 5

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER. — LA VITESSE DE SÉDIMENTATION GLOBULAIRE 13

I. — Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire. 13

II. — La vitesse de sédimentation globulaire dans le rhumatisme articulaire aigu 23

CHAPITRE II. — LE FIBRINOGÈNE 27

I. — Historique des méthodes de dosage 27

II. — Méthode utilisée 29

III. — Le fibrinogène dans le rhumatisme articulaire aigu. Résultats de la littérature 32

IV. — Résultats personnels 33

CHAPITRE III. — L'ANTISTREPTOLYSINE O 36

Principe du dosage 36

CHAPITRE IV. — L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SANGUINS.. 44

I. Historique 44

II. — Principe 45

III. — Comparaison des fractions électrophorétiques aux fractions chimiques 48

IV. — Micro-électrophorèse au sein du papier 49

Pages

V. — Technique d'électrophorèse utilisée 52

VI. — L'électrophorégramme dans le rhumatisme articulaire aigu. Résultats trouvés dans la littérature. 56

CHAPITRE V. — RÉSULTATS PERSONNELS DANS L'ÉVOLUTION DES FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES PROTIDES SANGUINS 60

I. — Electrophorégramme au cours du rhumatisme articulaire aigu 61

II. — L'électrophorégramme au cours de « maladies de l'adaptation » 68

III. — L'électrophorégramme, élément de diagnostic différentiel 69

IV. — Electrophorégramme au cours d'états « frontières » 69

OBSERVATIONS 71
Légende 71

I. — Evolution des fractions électrophorétiques des protides sanguins (observations I à XXII) 73

II. — Evolution des fractions électrophorétiques au cours de maladies apparentées au rhumatisme articulaire aigu (observations XXIII à XXV). 116

III. — Les fractions électrophorétiques, éléments de diagnostic différentiel (observations XXVI et XXVII) 121

IV. — Les fractions électrophorétiques, éléments d'intérêt pathogénique (observation XXVIII) 124

CONCLUSIONS 125

BIBLIOGRAPHIE 129

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.